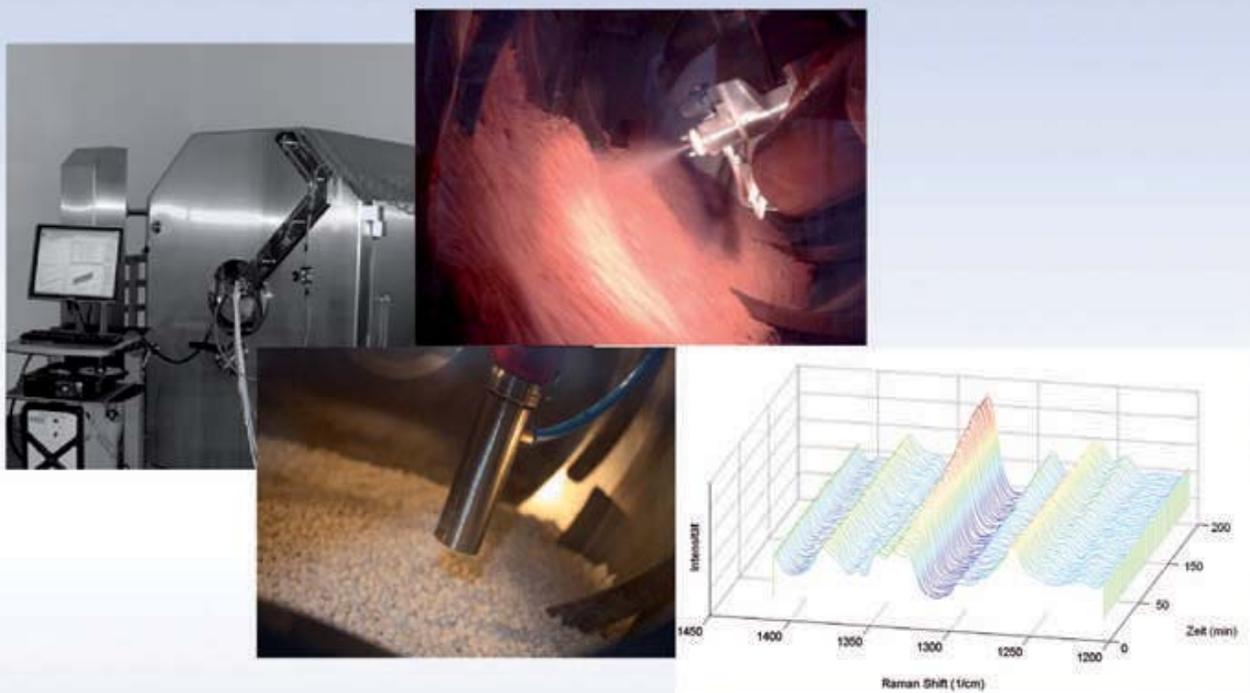

Ramanspektroskopie als PAT-Methode beim Coating von Tabletten im Trommelcoater





Ramanspektroskopie als PAT-Methode beim Coating von Tabletten im Trommelcoater

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Joshua Müller

aus Darmstadt

Düsseldorf 2010

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

1. Aufl. - Göttingen : Cuvillier, 2010

Zugl.: Düsseldorf, Univ. Diss., 2010

978-3-86955-406-8

aus dem Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gedruckt mit der Genehmigung der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Referent: Prof. Dr. Peter Kleinebudde

Koreferent: Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz

Tag der mündlichen Prüfung: 01.07.2010

© CUVILLIER VERLAG, Göttingen 2010

Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen

Telefon: 0551-54724-0

Telefax: 0551-54724-21

www.cuvillier.de

Alle Rechte vorbehalten. Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages ist es nicht gestattet, das Buch oder Teile daraus auf fotomechanischem Weg (Fotokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.

1. Auflage, 2010

Gedruckt auf säurefreiem Papier

978-3-86955-406-8

Inhalt

Inhalt.....	III
1 Einleitung	1
1.1 Prozessanalytische Technologie in der pharmazeutischen Industrie	1
1.2 Instrumente der Prozessanalytischen Technologie.....	3
1.2.1 Einleitung	3
1.2.2 Risikoanalyse.....	3
1.2.3 Statistische Versuchsplanung	3
1.2.4 Prozessführung	3
1.2.5 In-/Online Messtechnik	4
1.2.6 Multivariate Datenanalyse.....	4
1.2.7 Statistische Prozesskontrolle	4
1.3 Multivariate Datenanalyse.....	5
1.3.1 Einleitung	5
1.3.2 Hauptkomponentenanalyse (PCA).....	6
1.3.3 Projektion auf latente Strukturen (PLS)	7
1.4 Ramanspektroskopie	9
1.4.1 Einleitung	9
1.4.2 Raman-Effekt	9
1.4.3 Anwendung der Ramanspektroskopie in der Pharmazie.....	12
1.5 Filmcoating.....	13
1.5.1 Einleitung	13
1.5.2 Prozessanalytische Technologie beim Coating	13
1.5.2.1 Einleitung	13
1.5.2.2 Nahinfrarotspektroskopie	14
1.5.2.3 Ramanspektroskopie	15
1.5.2.4 Terahertzspektroskopie	16
2 Zielsetzung der Arbeit	18
3 Ergebnisse und Diskussion.....	20
3.1 Methodvalidierung nach ICH – Guideline Q2 – Validation of Analytical Procedures	20
3.1.1 Einleitung und Zielsetzung.....	20
3.1.2 Referenzmethode UV-Spektroskopie.....	21
3.1.3 PAT-Methode Ramanspektroskopie und Modellerstellung	21
3.1.4 Validierungselemente und deren Überprüfung	26
3.1.4.1 Einleitung	26
3.1.4.2 Spezifität.....	27
3.1.4.3 Richtigkeit	31
3.1.4.4 Linearität	34
3.1.4.5 Nachweis- und Bestimmungsgrenze	36
3.1.4.6 Präzision	37
3.1.4.6.1 Einleitung	37

3.1.4.6.2	Wiederholungspräzision.....	38
3.1.4.6.3	Vergleichspräzision.....	39
3.1.4.7	Varianzhomogenität.....	42
3.1.4.8	Arbeitsbereich.....	42
3.1.5	Übertragung der entwickelten Methode auf die Anwendung für inline Messungen.....	43
3.1.6	Zusammenfassung.....	44
3.2	Modellentwicklung zur inline Verfolgung beim Wirkstoffcoating.....	46
3.2.1	Einleitung und Zielsetzung.....	46
3.2.2	Aufbau der Versuche.....	46
3.2.3	Modellerstellung.....	46
3.2.4	Placebotabletten.....	47
3.2.4.1	Einleitung.....	47
3.2.4.2	Referenzmethode UV-Spektroskopie.....	47
3.2.4.3	Referenzmethode Gravimetrie.....	50
3.2.4.4	Vergleich der Referenzmethoden UV-Spektroskopie und Gravimetrie.....	52
3.2.5	Diprophyllintabletten.....	54
3.2.5.1	Einleitung.....	54
3.2.5.2	Hohe Wirkstoffbeladung im Film.....	54
3.2.5.3	Niedrige Wirkstoffbeladung im Film.....	57
3.2.5.4	Wirkstofffreier Film.....	61
3.2.5.5	Zusammenfassung.....	62
3.3	Anwendung des Modells beim Scale up vom Laborcoater BFC 5 auf den BFC 50 Tripan.....	63
3.3.1	Einleitung und Zielsetzung.....	63
3.3.2	Anwendung des im Laborcoater BFC 5 erstellten Modells.....	63
3.3.3	Neue Modellerstellung.....	65
3.3.4	Zusammenfassung.....	66
3.4	Vergleich verschiedener Datenvorbehandlungen und unterschiedlicher chemometrischer Verfahren zur Modellbildung.....	67
3.4.1	Einleitung und Zielsetzung.....	67
3.4.2	Datenquelle.....	67
3.4.3	Auswahl des geeigneten spektralen Bereichs und Vergleich der Datenvorbehandlungen bei der Modellerstellung mit Hilfe der PLS.....	68
3.4.3.1	Einleitung.....	68
3.4.3.2	Partial Least Squares (PLS).....	68
3.4.3.2.1	Einleitung.....	68
3.4.3.2.2	Wellenzahlbereich 1200-1400 cm ⁻¹	69
3.4.3.2.3	Wellenzahlbereich 500-600 cm ⁻¹	70
3.4.3.2.4	Wellenzahlbereich 1550-1720 cm ⁻¹	71
3.4.3.2.5	Wellenzahlbereich 350-1800 cm ⁻¹	72
3.4.3.3	Multivariate Curve Resolution (MCR).....	73
3.4.3.4	Univariate Regression.....	74
3.4.3.5	Untersuchung der Vergleichspräzision von der univariaten Regression im Vergleich zu der PLS und MCR.....	75
3.4.4	Zusammenfassung.....	78
3.5	Robustheit des entwickelten Modells.....	80
3.5.1	Einleitung und Zielsetzung.....	80
3.5.2	Trommeldrehgeschwindigkeit.....	80
3.5.3	Sondenabstand.....	83
3.5.4	Zusammenfassung.....	87

3.6	Anwendung der Ramanspektroskopie zur Bestimmung der Coating Uniformity beim Wirkstoffcoating.....	88
3.6.1	Einleitung und Zielsetzung.....	88
3.6.2	Vorversuch mittels Drehscheibe	88
3.6.2.1	Versuchsdurchführung	88
3.6.2.2	Bestimmung der aufgetragenen Wirkstoffmenge mittels Ramanspektroskopie	90
3.6.2.3	Vergleich der anhand der Messungen erhaltenen Ergebnisse bei unterschiedlichen Anordnungen in Abhängigkeit von der Kreisgeschwindigkeit und der Messzeit.....	95
3.6.2.4	Mit Programm R berechnete theoretisch vorhergesagte Wirkstoffmenge ...	97
3.6.2.5	Vergleich der anhand Programm R berechneten Ergebnisse bei unterschiedlichen Anordnungen in Abhängigkeit von der Kreisgeschwindigkeit und der Messzeit.....	99
3.6.2.6	Zusammenfassung	100
3.7	Modellentwicklung zur inline Verfolgung beim Coating mit einem funktionellen Polymer	102
3.7.1	Einleitung und Zielsetzung.....	102
3.7.2	Modellerstellung.....	102
3.7.3	Referenzmethode Freisetzung	104
3.7.4	Referenzmethode Terahertzspektroskopie	107
3.7.5	Vergleich der Referenzmethoden Terahertzspektroskopie und Freisetzung..	112
3.7.6	Zusammenfassung	114
4	Zusammenfassung der Arbeit.....	115
5	Summary	117
6	Experimenteller Teil.....	119
6.1	Methodenvalidierung.....	119
6.1.1	Zusammensetzung der Coatingrezepturen und deren Herstellung.....	119
6.1.2	Eigenschaften der verwendeten Tabletten.....	119
6.1.3	Prozessparameter beim Coaten	119
6.1.4	Referenzmethode UV-Spektroskopie.....	119
6.1.5	PAT-Methode Ramanspektroskopie	120
6.1.5.1	P ^h AT-System	120
6.1.5.2	Modellerstellung.....	122
6.1.5.3	Durchführungsqualifizierung nach USP 33 <1120>	123
6.1.6	Validierungselemente und deren Überprüfung	124
6.1.6.1	Einleitung	124
6.1.6.2	Spezifität.....	124
6.1.6.3	Richtigkeit	125
6.1.6.4	Linearität	126
6.1.6.5	Nachweis- und Bestimmungsgrenze	128
6.1.6.6	Präzision	129
6.1.6.6.1	Einleitung	129
6.1.6.6.2	Wiederholungspräzision.....	130
6.1.6.6.3	Vergleichspräzision.....	130
6.1.6.7	Varianzhomogenität	131
6.1.6.8	Arbeitsbereich	132
6.1.7	Übertragung der entwickelten Methode auf die Anwendung für inline Messungen.....	132
6.2	Modellentwicklung zur inline Verfolgung beim Wirkstoffcoating.....	133
6.2.1	Zusammensetzung der Filmrezepturen und deren Herstellung.....	133

6.2.2	Eigenschaften der verwendeten Tabletten.....	134
6.2.3	Prozessparameter beim Coaten	135
6.2.4	Modellerstellung.....	135
6.2.4.1	Probenziehung	135
6.2.4.2	PAT–Methode Ramanspektroskopie.....	137
6.2.4.3	Referenzmethode UV-Spektroskopie.....	137
6.2.4.4	Referenzmethode Gravimetrie	138
6.2.5	Inline Messung	138
6.3	Anwendung des Modells beim Scale up vom Laborcoater BFC 5 auf den BFC 50	
Tripan	139
6.3.1	Eigenschaften der verwendeten Tabletten.....	139
6.3.2	Zusammensetzung der Filmrezepturen und deren Herstellung.....	139
6.3.3	Prozessparameter beim Coaten	139
6.3.4	Modellerstellung.....	139
6.3.4.1	Probenziehung	139
6.3.4.2	PAT–Methode Ramanspektroskopie.....	140
6.3.4.3	Referenzmethode UV-Spektroskopie.....	140
6.3.5	Inline Messung	141
6.4	Vergleich verschiedener Datenvorbehandlungen und unterschiedlicher chemometrischer Verfahren zur Modellbildung	142
6.4.1	Datenvorbehandlungen.....	142
6.4.1.1	Allgemein	142
6.4.1.2	Multiplikative Streukorrektur (MSC).....	143
6.4.1.3	Standard Normal Variate (SNV) Transformation	143
6.4.1.4	1. und 2. Ableitung	143
6.4.2	Chemometrische Verfahren.....	144
6.4.2.1	Partial Least Squares Regression (PLS).....	144
6.4.2.2	Multivariate Curve Resolution (MCR).....	146
6.4.2.3	Univariate Regression	146
6.5	Robustheit des entwickelten Modells.....	148
6.5.1	Trommeldrehgeschwindigkeit.....	148
6.5.2	Sondenabstand.....	148
6.6	Anwendung der Ramanspektroskopie zur Bestimmung der Coating Uniformity beim Wirkstoffcoating.....	150
6.6.1	Herstellung der zu mischenden Chargen.....	150
6.6.1.1	Zusammensetzung der Filmrezeptur und deren Herstellung.....	150
6.6.1.2	Eigenschaften der verwendeten Tabletten.....	150
6.6.1.3	Prozessparameter beim Coaten	150
6.6.2	Versuchsaufbau und Durchführung.....	150
6.6.3	Mit dem Programm R berechnete theoretisch vorhergesagte Wirkstoffmenge	154
6.6.3.1	Einleitung	154
6.6.3.2	Programm R	154
6.6.3.3	Statistische Auswertung	154
6.7	Modellentwicklung zur inline Verfolgung beim Coating mit einem funktionellem Polymer	156
6.7.1	Zusammensetzung der Filmrezepturen und deren Herstellung.....	156
6.7.2	Eigenschaften der verwendeten Tabletten.....	157
6.7.3	Prozessparameter beim Coaten	157
6.7.4	Modellerstellung.....	158
6.7.4.1	Probenziehung	158

6.7.4.2	PAT – Methode Ramanspektroskopie.....	159
6.7.4.3	Referenzmethode Freisetzung	159
6.7.4.4	Referenzmethode Terahertz-Spektroskopie	160
6.7.4.4.1	Einleitung	160
6.7.4.4.2	Terahertz Pulsed Imaging.....	160
6.7.4.4.3	Elektrisches Feld des Terahertzsignals im Zeitbereich	162
6.7.5	Inline Messung	163
7	Anhang	164
8	Bezugsquellennachweis.....	175
9	Literaturverzeichnis.....	176

Abkürzungsverzeichnis

a	additiver systematischer Fehler (Achsenabschnitt)
$\Delta\alpha$	Polarisationsänderung
$A_{\text{Tabl.}}$	Tablettenoberfläche
b	multiplikativer systematischer Fehler (Steigung)
BIAS	systematischer Fehler
CCD	Charge Coupled Devices
CTR	Centering
CU	Coating Uniformity
DIN	Deutsches Institut für Normung
DOE	Design of Experiments
d_p	Tablettendurchmesser
DS^2	Differenz der Abweichungsquadratsummen
E	Residuenmatrix
FDA	Food and Drug Administration
FMEA	Failure Mode and Effects Analysis
GMP	Good Manufacturing Practices
h_k	Kalottenhöhe
I_0	Intensität Anregungslaser
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
k	relative Ergebnisunsicherheit
KPIs	Key Performance Indicators
m	Wiederholungsmessung
MCR	Multivariate Curve Resolution
MDT	Mean Dissolution Time
MSC	Multiplicative Scatter Correction
MVDA	Multivariate Datenanalyse / Multivariate Data Analysis
n	Probenanzahl
N	Anzahl streuende Moleküle
v	Kreisgeschwindigkeit
p	Loadings der X-Daten
PAT	Prozessanalytische Technologie / Process Analytical Technology
PCA	Principle Component Analysis
PLS	Partial Least Squares
P^T	Hauptkomponentenmatrix
PW	Prüfwert
q	Loadings der Y-Daten
Q^2	Vorhersagegenauigkeit
R^2	Bestimmtheitsmaß
RMSEC	Root Mean Square Error of Calibration
RMSECV	Root Mean Square Error of Crossvalidation
RMSEP	Root Mean Square Error of Prediction
RSS	Residual Sum of Squares
RTR	Real Time Release
s	Steghöhe
Sa/Sb und Sc	Messsignal Lösung A/B und C
S_L	Standardabweichung der Messwerte der Leerprobe
SEC	Standard Error of Calibration
SEP	Standard Error of Prediction
SIMCA	Soft Independent Modeling of Class Analogy
SNV	Standard Normal Variate Transformation
SPC	statistische Prozesskontrolle / Statistical Process Control
S_{xx}	Quadratsumme von x
S_y	Reststandardabweichung
t	Scores der X-Daten
T	Scoresmatrix

1 Einleitung

1.1 Prozessanalytische Technologie in der pharmazeutischen Industrie

Die Good Manufacturing Practices (GMP) beschreiben bewährte Vorgehensweisen in der Produktion und sind als empirische Standards in der pharmazeutischen Industrie etabliert. Dagegen wird in anderen Industriebereichen schon lange die Prozessanalytische Technologie (PAT) eingesetzt, wobei sie sich vor allem in der Chemie-, Erdöl-, Papier- [1,2] und in der Lebensmittelindustrie [3,4] etabliert hat. Die US-amerikanische Gesundheitsbehörde (Food and Drug Administration, FDA) erkannte die Notwendigkeit, die Effizienz in der Pharmaproduktion durch Einsatz von in anderen Industrien bewährten Technologien zu erhöhen und zugleich weiterhin die Qualität der produzierten Pharmazeutika sicherzustellen. Daraufhin veröffentlichte die FDA im Jahre 2004 die Guidance for Industry PAT-A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance [5]. Dadurch soll die Bereitschaft der Industrie gefördert werden, neue und innovative Methoden der Kontrolle und Überwachung in der pharmazeutischen Entwicklung und in der Qualitätssicherung mit einzubringen und zur Sicherung der Qualität nutzbringend anzuwenden. Die international anerkannte offizielle Definition des Begriffs „Prozessanalytische Technologie (PAT)“ lautet [5]:

"PAT is considered to be a system for designing, analyzing and controlling manufacturing through timely measurements (i.e., during processing) of critical quality and performance attributes of raw and in-process materials and processes, with the goal of ensuring final product quality. It is important to note that the term *analytical* in PAT is viewed broadly to include chemical, physical, microbiological, mathematical, and risk analysis conducted in an integrated manner. The goal of PAT is to enhance understanding and control the manufacturing process: *Quality cannot be tested into products; it should be built-in or should be by design.*"

PAT beinhaltet somit eine Ansammlung von Methoden, um Prozesse zu analysieren, zu verstehen und zu regeln, mit dem Ziel, die Qualität eines Arzneimittels zu gewährleisten bzw. zu verbessern. Ziel des Einsatzes von PAT ist letztendlich die Real-Time-Release (RTR), also die Chargenfreigabe im Sinne einer parametrischen Freigabe auf Basis der im laufenden Prozess erhobenen Daten, anstelle der separaten analytischen Freigabeprüfung am Fertigprodukt [5].

Ein Überblick über die Anwendung von PAT in der pharmazeutischen Industrie ist in der Literatur [6-8] aufgeführt. Hier kommt PAT beginnend mit der Kontrolle der

Wirkstoffsynthese und der Identifikation von Rohstoffen vor der Einwaage bis zur Wirkstoffgehaltsbestimmung bei der fertigen Formulierung zum Einsatz. In Tabelle 1-1 sind Beispiele von PAT-Anwendungen in der pharmazeutischen Industrie aufgeführt.

Tabelle 1-1: PAT–Anwendungen in der pharmazeutischen Industrie

Grundoperation	Einsatz von PAT	Literatur
➤ Wirkstoffsynthese	➤ Prozessüberwachung, Messung der Reaktionsgeschwindigkeitskonstante	➤ [9]
➤ Kristallisierung	➤ Kontrolle der Kristallisation, Analyse der polymorphen Zusammensetzung, Beobachtung von Veränderungen der polymorphen Zusammensetzung und anschließender Quantifizierung	➤ [10-13]
➤ Mahlprozesse	➤ Beobachtung von prozessinduzierten polymorphen Umwandlungen	➤ [14]
➤ Mischprozesse	➤ Prozessüberwachung und Endpunktbestimmung	➤ [15-20]
➤ Granulierung	➤ Prozessüberwachung und Beobachtung von prozessinduzierten polymorphen Umwandlungen	➤ [21-27]
➤ Trocknung	➤ Prozessüberwachung, Endpunktbestimmung, Beobachtung von prozessinduzierten polymorphen Umwandlungen	➤ [28-32]
➤ Tablettierung	➤ Quantifizierung Wirkstoffgehalt, Beobachtung von prozessinduzierten polymorphen Umwandlungen und anschließender Quantifizierung, Bestimmung der Tablettenhärte	➤ [6,33-38]
➤ Überziehen	➤ Prozessüberwachung, Filmdickenbestimmung, Bestimmung der Überzugsgleichmäßigkeit und der Auftragsmenge	➤ [39-51]
➤ Verpacken	➤ Identitätsprüfung	➤ [52]
➤ Haltbarkeit	➤ Stabilitätsüberwachung, Analyse von Abbauprodukten	➤ [53]

Für die Prozesskontrolle haben sich in der Prozessanalytischen Technologie vor allem die spektroskopischen Analysemethoden in Verbindung mit der multivariaten Datenanalyse etabliert. Vor allem die Nahinfrarotspektroskopie [17-20,25-28,45,46,54,55] findet breite Anwendung in der Prozessanalytischen Technologie und wird oft als Synonym für PAT verwendet. Aber inzwischen entwickelt sich die Ramanspektroskopie zur gleichwertigen

Alternative [7,9,15,16,21,29,37,39-42,48,51,53,56-69]. Weiterhin werden auch neue Technologien wie Terahertzspektroskopie [49,50,70-72] und Mikrowellensensoren [32] als PAT-Werkzeuge eingesetzt.

1.2 Instrumente der Prozessanalytischen Technologie

1.2.1 Einleitung

Für die Einführung von PAT in der Prozessentwicklung und Produktion ist neben der Anwendung der notwendigen Methoden bzw. Werkzeuge der Prozessanalytischen Technologie vor allem auch die konsequente Umsetzung des Konzepts bei den Mitarbeitern notwendig. Im Folgenden soll eine Übersicht über die in der Prozessanalytischen Technologie zum Einsatz kommenden Werkzeuge gegeben werden [6,73].

1.2.2 Risikoanalyse

Der erste Schritt für die Anwendung von PAT ist eine Risikobetrachtung mit dem Ziel, eine qualitative Bewertung des Einflusses einzelner Prozessschritte und der dortigen Einflussgrößen auf die Produkteigenschaften bzw. Endproduktqualität zu erhalten. Als Beispiele sind hier die Fehlermöglichkeits- und Einflussanalyse (Failure Mode and Effects Analysis, FMEA) und Ishikawa-Diagramme zu erwähnen.

1.2.3 Statistische Versuchsplanung

Mit der Hilfe der statistischen Versuchsplanung (Design of Experiments, DOE) wird die Beziehung zwischen Änderungen der Prozessparameter und den kritischen Produkteigenschaften quantitativ erfasst. Dabei werden Versuche durchgeführt, bei denen die durch Risikoanalyse ermittelten Haupteinflussfaktoren um einen hypothetisch optimalen Betriebspunkt systematisch variiert werden. Darauf basierend wird ein mathematisches Modell erstellt, mit dem der hypothetische Betriebspunkt verbessert wird, und die Wirkung der Haupteinflussfaktoren und ihre Wechselwirkung quantitativ beschrieben werden.

1.2.4 Prozessführung

Traditionell setzt der Qualitäts-Regelkreis beim Produkt an, dessen Qualität geprüft und das Ergebnis dann verwendet wird, die Produktion zu optimieren. Es erfolgt somit eine Optimierung der Produktion von Ansatz zu Ansatz. PAT stellt den Prozess in den Fokus mit dem Ziel, eine Optimierung noch während der laufenden Produktion zu erreichen. Dies erfordert den Einsatz von produktionsbegleitenden Messungen (in- und online Messungen, vgl. 1.2.5), wodurch kritische Prozessparameter und Qualitätsindikatoren (Key Performance

Indicators, KPIs) während der Produktion erfasst werden. Dabei entsprechen die KPIs den durch die Risikoanalyse und DOE ermittelten Haupteinflussfaktoren. Anhand dieser KPIs wird der Prozess durch inline Messungen verfolgt und zur Prozessführung genutzt, um bei auftretenden Störungen in den Prozess eingreifen zu können, damit das Endprodukt immer im zulässigen Bereich liegt (automatisierte Prozessführung).

1.2.5 In-/Online Messtechnik

Für eine automatisierte Prozessführung eignet sich nicht die klassische Laboranalytik (offline) und in den meisten Fällen auch nicht die atline Messung aufgrund der nicht ausreichenden Messgeschwindigkeit. Um eine Optimierung während der laufenden Produktion zu erreichen (vgl. 1.2.4), müssen die KPIs in-/online erfasst werden, weshalb die in-/online Messtechnik ein wichtiges Element in der Prozessanalytischen Technologie darstellt. Bei den KPIs handelt es sich oft um stoffspezifische Parameter wie Konzentrationen in gasförmigen, flüssigen oder festen Systemen. Daher wird bezüglich der Messtechnik sowohl Schnelligkeit als auch Genauigkeit über den zu betrachtenden Konzentrationsbereich gefordert, wobei sich in den letzten Jahren die Spektroskopie für in-/online Anwendungen etabliert hat. Bei der Charakterisierung von Feststoffen hat sich vor allem die NIR-Spektroskopie als quantitative in-/online Methode hervorgehoben (vgl. 1.1).

1.2.6 Multivariate Datenanalyse

Die zu überwachenden und steuernden KPIs sind oft nicht direkt messbar. Dabei handelt es sich um Kombinationen mehrerer Messgrößen, wodurch das zu betrachtende Problem multivariat ist. In diesem Zusammenhang kommen multivariate statistische Methoden wie die Partial Least Squares (PLS) zum Einsatz (vgl. 1.3.3), womit entweder im Rahmen der statistischen Versuchsplanung aus den experimentellen Daten Modelle abgeleitet oder aus Produktionsdaten Haupteinflussgrößen identifiziert und moduliert werden. Die multivariate Datenanalyse (MVDA) spielt zusammen mit der automatisierten Prozessführung und der in-/online Messtechnik eine wichtige Rolle in der Prozessanalytischen Technologie. Die MVDA filtert aus den Unmengen an Prozessdaten die KPIs heraus, die zur Prozessführung eingesetzt werden können.

1.2.7 Statistische Prozesskontrolle

Bei der statistischen Prozesskontrolle (Statistical Process Control, SPC) werden die für den Prozess relevanten Haupteinflussfaktoren überwacht, und im Falle von statistisch signifikanten Prozessveränderungen kommt es zur Alarmierung. Die FDA-Initiative PAT

fordert die Prozessparameter (KPIs) zu überwachen, die einen identifizierten und quantifizierbaren Einfluss auf die Produktqualität haben. Dadurch liefert die statistische Prozesskontrolle einen leicht interpretierbaren Alarm, auf den mit vorhandenem Prozesswissen reagiert werden kann.

Durch konsequente Messung, Steuerung und Überwachung der relevanten Prozessparameter (KPIs) kann die Produktqualität im Prozess sichergestellt werden, womit dem Vorsatz der FDA „*Quality cannot be tested into products; it should be built-in or should be by design*“ entsprochen wird [5,74].

1.3 Multivariate Datenanalyse

1.3.1 Einleitung

Die multivariate Datenanalyse (MVDA) ist ein wichtiges Hilfsmittel bei der Analyse von großen Datenmengen und erarbeitet aus einer großen Zahl von Messwerten die für die gegebene Fragestellung relevanten Informationen heraus. Ziel der MVDA ist eine Datenreduktion, die durch Zusammenfassen von Variablen mit gleicher Information zu sogenannten Hauptkomponenten erfolgt. Dadurch wird jedes Objekt nur mit wenigen Hauptkomponenten beschrieben statt durch viele einzelne Variablen [75-77]. Durch das Finden der Hauptkomponenten trennt die MVDA die Variablen mit Informationsgehalt von denen ohne Informationsgehalt (Rauschen). Anschließend kann ein Modell erstellt werden, das abhängig von der Aufgabenstellung zur Klassifizierung (Hauptkomponentenanalyse, engl. Principle Component Analysis (PCA)) oder Regression (Projektion auf latente Strukturen, engl. Partial Least Squares Regression (PLS)) angewendet werden kann. Die erstellten Modelle der multivariaten Datenanalyse können zur qualitativen oder quantitativen Bestimmung unbekannter Proben verwendet werden, wobei man entweder die Klassenzugehörigkeit (PCA) oder Werte für die Zielgrößen (PLS) erhält.

Für die vorliegende Arbeit ist der Einsatz der MVDA notwendig, um mit Hilfe der Ramanspektroskopie den Coatingprozess anhand von inline Messungen zu verfolgen. Im Gegensatz zu der univariaten Regression werden bei der MVDA geeignete spektrale Bereiche zur Modellerstellung herangezogen (vgl. Kapitel 3.4). Dadurch gewinnt man mehr Informationen aus den erhaltenen Messdaten, die mit dem Coatingverlauf in Zusammenhang gebracht werden können. Weiterhin werden unter Verwendung der MVDA zur Modellerstellung die Methoden weniger empfindlich gegenüber äußeren Einflüssen (vgl. Kapitel 3.4.3.5 und Kapitel 3.5), wodurch man ein robusteres Modell erhält.

1.3.2 Hauptkomponentenanalyse (PCA)

Bei der Hauptkomponentenanalyse werden aus den ursprünglich gemessenen Ausgangsdaten (Variablen) die sog. Hauptkomponenten (latente Variablen) berechnet. Die Hauptkomponenten sind optimale Linearkombinationen, d.h. eine gewichtete Summe der ursprünglich gemessenen Variablen. Dadurch entstehen neue künstliche Variablen (Hauptkomponenten), die selbst nicht direkt messbar sind und mehr Information enthalten als jede einzelne Ausgangsvariable [75].

Zur Bestimmung der Hauptkomponenten sucht man die Richtung der maximalen Varianz in den Ausgangsdaten mit der Bedingung, dass die Hauptkomponenten orthogonal zueinander sind. Die auf diese Weise gefundenen Hauptkomponenten stellen ein neues Koordinatensystem dar, das die Ausgangsdaten besser beschreibt. Dabei erklärt die erste Hauptkomponente die größtmögliche Variation in den Daten und die zweite Hauptkomponente dementsprechend die zweitgrößte Variation. Mit ansteigender Anzahl an berechneten Hauptkomponenten sinkt der Anteil der erklärten Varianz der jeweiligen Hauptkomponente mit der Gefahr, dass die darauffolgende Hauptkomponente nur irrelevante Information (Rauschen) enthält. Die Form des Hauptkomponentenmodells kann man allgemein ausdrücken in:

$$X = TP^T + E \quad \text{Gl. 1-1}$$

Die Datenmatrix X (ursprünglich gemessene Daten) wird in die Scoresmatrix T und die Hauptkomponentenmatrix P zerlegt, mit denen die Ausgangsmatrix X reproduziert werden kann. Die Residuenmatrix E enthält die Differenz zwischen der originalen und der reproduzierten Datenmatrix (Abbildung 1-1).

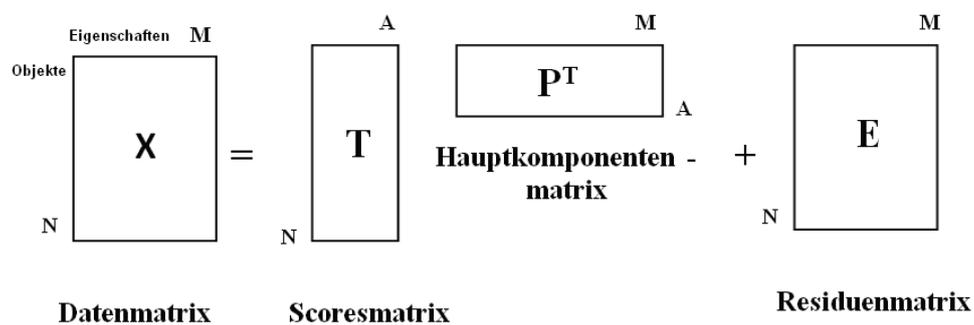


Abbildung 1-1: Matrizen der Hauptkomponentenanalyse [nach [75]]

Zusammengesetzt ist die Datenmatrix X aus N Zeilen, in denen die Objekte (Proben) stehen, und M Spalten, die die Eigenschaften (Merkmale, Variablen) angeben. In der Hauptkomponentenmatrix P stellen die Spalten die berechneten Hauptkomponenten dar, dessen Elemente die Loadings der Hauptkomponenten sind. Da es neben des Heraushebens

der Information auch zur Datenreduktion kommt, werden normalerweise eine deutlich geringere Anzahl A an Hauptkomponenten berechnet, als es aufgrund der Anzahl M der Variablen möglich wäre ($A \ll M$). Jede Variable muss vom ursprünglichen Koordinatensystem in das neue Hauptkomponentenkoordinatensystem überführt werden, und weil die Loadings die „Wegbeschreibung“ für diese Überführung sind, hat die Matrix P die gleiche Anzahl Zeilen M wie die Datenmatrix Spalten (Variable) hat.

In der Matrix T stehen die Scores, die die Koordinatenwerte für die Objekte im durch die Hauptkomponenten neu erstellten Koordinatensystem darstellen. Jeweils für jedes Objekt und für jede berechnete Hauptkomponente steht in dieser Matrix T der Koordinatenwert bezüglich dieser Hauptkomponente. Daher hat die Matrix T genau so viele Zeilen N wie die Datenmatrix X Objekte hat und genauso viele Spalten A wie Hauptkomponenten berechnet wurden.

1.3.3 Projektion auf latente Strukturen (PLS)

Die PLS gehört zu den multivariaten Regressionsmethoden und kombiniert die Eigenschaften der Hauptkomponentenanalyse und der multiplen linearen Regression [75], um ein Regressionsmodell zwischen den Scores der X- und Y-Daten zu erstellen, wobei die X-Werte bei der multivariaten Regression häufig Spektren sind, und die Y-Werte die meist aufwendig zu bestimmenden Referenzwerte darstellen. Allgemein hat die Regressionsanalyse die Zielsetzung, einen funktionalen Zusammenhang zwischen den unabhängigen Variablen (X-Werte) und den davon abhängigen Variablen (Y-Werte) zu beschreiben und eine mathematische Formel zu erstellen, mit der man bei bekannten X-Variablen die zugehörigen Y-Werte vorhersagen kann. Das besondere an der PLS ist, dass die Hauptkomponenten der X- und Y-Daten gleichzeitig und voneinander abhängig berechnet werden. Es wird mit den X- und den Y-Daten eine PCA gemacht, wobei die X-Daten die PCA der Y-Daten beeinflusst und umgekehrt. Analog der PCA bilden die ursprünglich gemessenen Daten die Datenmatrix X mit den Dimensionen N (Objekte) * M (Variable). Diesmal wird zu jedem Objekt eine Zielgröße y_i oder mehrere Zielgrößen y_{ik} gemessen, die den Vektor y (bei einer Zielgröße) bzw. die Matrix Y mit der Dimension N (Objekte) * K (Anzahl der Zielgrößen) bilden (Abbildung 1-2).

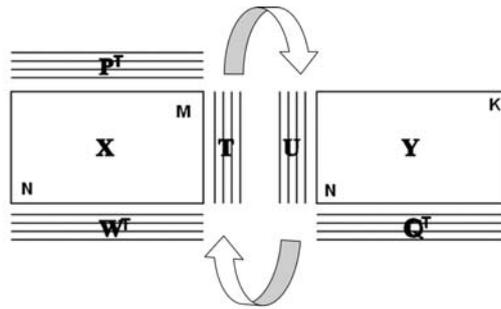


Abbildung 1-2: Schematische Darstellung der PLS und der beteiligten Matrizen [nach [75]]

Bei der Ermittlung der Hauptkomponenten findet zwischen der X- und Y-Datenmatrix ein gegenseitiger Informationsaustausch statt. Aus den X-Daten werden über die PCA die Scores t und Loadings p berechnet. Als Zwischenschritt wird bei der PLS die W-Matrix berechnet, die die Loadings w (Gewichtsladungen) enthält und die Verbindung zwischen den X- und Y-Daten herstellt. Bei der PLS werden somit zwei verschiedene Arten von X-Loadings berechnet. Die p -Loadings entsprechen dem der PCA und drücken den Zusammenhang aus zwischen den X-Daten und deren t -Scores. Die w -Loadings sind die „effektiven Ladungen“ und geben die Beziehung zwischen den X- und Y-Daten wieder. Für das PLS-Regressionsmodell sind die p - und die w -Loadings wichtig und gehen bei der Berechnung der PLS-Regressionskoeffizienten b ein. Für die Y-Daten werden ebenfalls die Hauptkomponenten ermittelt und man erhält die Scores u und die Loadings q .

Wenn alle Hauptkomponenten berechnet wurden, stellen die Daten von X und Y, die nach Abzug der Information der letzten berechneten Hauptkomponente übrig bleiben, die jeweilige Restvarianz dar und werden als Residuenmatrix E bzw. F bezeichnet.

Man kann allgemein die Form der Hauptkomponentenmodelle von den X- und Y-Daten ausdrücken in:

$$X = TP^T + E \quad \text{und} \quad Y = UQ^T + F \quad \text{Gl. 1-2 und Gl. 1-3}$$

Im Anschluss werden nun die Regressionskoeffizienten b für die X-Variablen aus den Loadings w , p und q berechnet. Im Falle von mehreren Zielgrößen y_{ik} ergibt sich eine Regressionskoeffizientenmatrix der Dimension N (Anzahl Objekte) * K (Anzahl der Zielgrößen), wobei für jede Spalte K in den Y-Daten ein Regressionsvektor b_k berechnet wird. Wenn man diese Regressionskoeffizientenmatrix auf die Messwerte X_i anwendet, die für ein neues Objekt i ermittelt wurden, errechnet sich die Zielgröße y_k nach Gleichung 1-4:

$$y_{ik} = b_0 + x_i^T b_k \quad \text{Gl. 1-4}$$

Es gibt für jede Zielgröße y_k einen spezifischen Regressionskoeffizienten, aber es handelt sich um ein einziges Modell für alle X- und Y-Daten. Der Grund dafür ist, dass die beiden X-

Loadingsarten w und p aus allen X- und Y-Daten bestimmt werden und somit für alle Zielgrößen gleich sind. Die unterschiedlichen Regressionskoeffizienten für jede Zielgröße werden von der Matrix Q (Y-Loadings) verursacht, in der die individuellen Zielgrößen Y_k stecken.

1.4 Ramanspektroskopie

1.4.1 Einleitung

In der vorliegenden Arbeit wurde die Ramanspektroskopie verwendet, um den Coatingprozess zu verfolgen. Das besondere an der Ramanspektroskopie ist, dass sie die Vorteile der Nahinfrarot (NIR)- und Infrarotspektroskopie kombiniert. In Analogie zu der NIR-Spektroskopie können flüssige und feste Proben schnell, zerstörungsfrei und ohne Probenvorbereitung untersucht werden. Dadurch sind im Vergleich zu der Infrarotspektroskopie Messungen direkt im Prozess in Echtzeit (inline Messungen) möglich, das essentiell für eine geeignete PAT-Methode ist (vgl. Kapitel 1.2.5). Weiterhin ist im Gegensatz zum NIR-Spektrum das Ramanspektrum charakteristisch für das untersuchte Material. Damit ist wie bei der IR-Spektroskopie eine Identifizierung des Stoffes anhand des Spektrums möglich, ohne dass eine Auswertung mit Hilfe von Referenzspektren wie bei der NIR-Spektroskopie notwendig ist. Zusätzlich ist es möglich, mit Hilfe der Ramanspektroskopie durch inline Messungen verschiedene Modifikationen eines Arzneistoffes zu identifizieren bzw. zu quantifizieren, die sich während des Prozesses (Granulation, Extrusion, Coating) bilden können.

1.4.2 Raman-Effekt

Beim Raman-Effekt handelt es sich um einen inelastischen Streuvorgang von Photonen an Molekülen oder Kristallen. Dieser Effekt wurde 1923 von G. A. Smekal [78] theoretisch vorausgesagt und 1928 vom indischen Physiker C. V. Raman experimentell mit gefiltertem und fokussiertem Sonnenlicht nachgewiesen [79].

Wird eine Probe mit monochromatischem Licht bestrahlt, geht der größte Teil des Lichts ungehindert durch (Transmission) oder wird absorbiert. Nur ein geringer Anteil des eingestrahnten Lichts wird gestreut. Neben dem unveränderten Anregungslicht (elastische Streuung, Rayleigh-Streuung) werden im Streulicht noch Spektrallinien anderer Frequenzen beobachtet (inelastische Streuung, Raman-Streuung), wodurch das Ramanspektrum eines Moleküls entsteht. Der auftretende Frequenzunterschied bei der Raman-Streuung ist

unabhängig von der Anregerfrequenz und ist charakteristisch für das zu streuende Molekül. Hierbei unterscheidet man zwischen der Stokes- und Antistokes-Raman-Streuung [57,80-82].

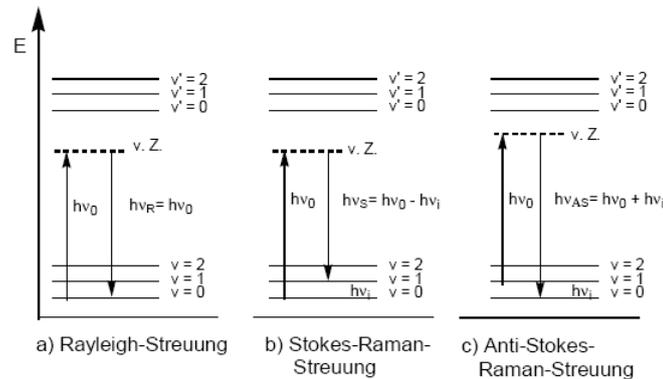


Abbildung 1-3: Energieniveaus bei der elastischen (a) und inelastischen Streuung (b-c) von Photonen an Molekülen [nach [80]]

Die Abbildung 1-3 verdeutlicht die bei der Rayleigh- und Raman-Streuung an Molekülen beteiligten Prozesse. Bei der Raman-Streuung wird ein virtueller Zwischenzustand (v. Z.), der unterhalb des ersten angeregten elektronischen Niveaus (v') liegt, angenommen. Das Molekül befindet sich am Anfang in der Regel im nicht schwingungsangeregten Grundzustand ($v=0$). Bei der Rayleigh-Streuung (a) wechselwirkt das Molekül mit dem einfallenden Photon, nimmt im virtuellen Zwischenzustand keine Energie vom Photon auf und befindet sich anschließend wieder im nicht schwingungsangeregten Grundzustand. Das gestreute Licht hat somit die gleiche Frequenz wie das Anregerlicht. Dies ist der wahrscheinlichste Prozess und daher ist die Rayleigh-Linie im Raman-Spektrum sehr intensiv (Abbildung 1-4).

Bei der Stokes-Raman-Streuung (b) werden beim Streuprozess Schwingungen im Molekül angeregt. Die gestreute Strahlung ist um den Betrag der zur Schwingungsanregung benötigten Energie ärmer und weist somit eine niedrigere Frequenz als die einfallende Strahlung auf. Bei der Anti-Stokes-Raman-Streuung (c) befindet sich das Molekül vor dem Streuprozess in einem schwingungsangeregten Zustand (z.B. $v=1$) und relaxiert nach der Wechselwirkung mit dem Photon in den nicht schwingungsangeregten Zustand ($v=0$). Die Energie der Schwingung wird auf das Streulicht übertragen, welches dadurch eine höhere Energie und damit eine höhere Frequenz als die einfallende Streustrahlung aufweist. Nach der Boltzmann-Statistik ist der Grundzustand eines Moleküls bei einer niedrigen Temperatur höher besetzt als ein angeregter Zustand, was zu einem Intensitätsunterschied zwischen den Stokes- und Anti-Stokes-Linien zugunsten der Stokes-Linien bei Raumtemperatur führt. Die Abbildung 1-4 verdeutlicht, dass die Raman-Linien symmetrisch unter- und oberhalb der Rayleigh-Linie angeordnet sind. Die Intensität der jeweiligen Linien gibt die Wahrscheinlichkeit des Vorgangs wieder.

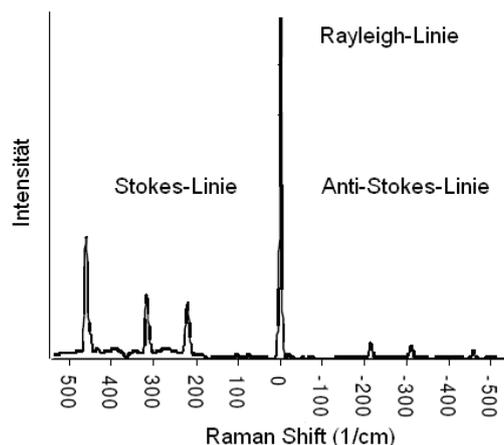


Abbildung 1-4: Anordnung der Stokes- und Anti-Stokes-Linien um die Rayleigh-Linie [nach [83]]

Die jeweiligen Wellenzahlverschiebungen entsprechen dem Frequenzunterschied zwischen dem Anregungslicht und der Raman-Streuung, der als Raman-Shift bezeichnet wird und in Wellenzahlen relativ zur Anregerfrequenz angegeben wird. Diesem Frequenzunterschied entspricht die nötige Energie zur Schwingungsanregung und entspricht der Lage der IR-Absorptionsbande. Eine Schwingung ist nur Raman-aktiv, wenn sich in ihrem Verlauf die Polarisierbarkeit ändert [80,81,84]. Anschaulich gesehen ist die Polarisierbarkeit ein Maß der Deformierbarkeit der Elektronenhülle gegenüber den Atomkernen unter Einwirkung eines elektrischen Feldes. Durch diese Ladungsverschiebung wird ein Dipolmoment μ induziert, das der Feldstärke E proportional ist und von der Polarisierbarkeit α abhängt.

$$\mu_{\text{induziert}} = \alpha \cdot E \quad \text{Gl. 1-5}$$

Im Gegensatz dazu ist eine Schwingung nur dann Infrarot-aktiv, wenn sich dabei das Dipolmoment des Moleküls ändert. Aufgrund dieser Auswahlregeln unterscheiden sich die Raman- und IR-Spektren einer Substanz bezüglich Bandenaktivität und -intensität, wodurch sich die beiden Methoden komplementär zueinander verhalten und sich hinsichtlich ihres Informationsgehaltes gegenseitig ergänzen. Im Raman-Spektrum treten unpolare Bindungen, wie sie z.B. in Molekülgerüsten gegeben sind, stärker hervor. Im IR-Spektrum sind polare Bindungen, die bei heteronuklearen Molekülen wie Carbonylverbindungen zu finden sind, deutlich zu sehen. Weiterhin sind Raman-Banden im Allgemeinen schärfer als IR-Banden, da weniger Kombinations- und Oberschwingungen angeregt werden. Bei Molekülen mit Symmetriezentrum herrscht das Alternativverbot. Dieses besagt, dass beim Vorhandensein eines Inversionszentrums im Molekül eine Schwingung nicht gleichzeitig IR- und Raman-aktiv sein kann.

Die Intensitäten der Raman-Banden sind abhängig von der Anzahl der streuenden Moleküle N , der Polarisationsänderung $\Delta\alpha^2$, der Intensität des anregenden Lasers I_0 und der Frequenz

der anregenden Strahlung ν^4 . Je stärker die Intensität des anregenden Lasers ist und je kürzer die Anregungswellenlänge gewählt wird, umso intensiver sind die erhaltenen Signale (Gleichung 1-6).

$$I = \nu^4 \cdot I_0 \cdot N \cdot \Delta\alpha^2 \quad \text{Gl. 1-6}$$

Demgegenüber stehen die eventuelle Zerstörung der Probe und die Gefahr, die Fluoreszenz als konkurrierenden Prozess zur Raman-Streuung anzuregen, welche die Raman-Signale völlig überlagern kann.

1.4.3 Anwendung der Ramanspektroskopie in der Pharmazie

Aufgrund der erhaltenen geringen Signalintensität und des hohen apparativen Aufwandes war die Ramanspektroskopie lange Zeit nicht sehr verbreitet. Dies änderte sich mit der Einführung von Lasern Anfang der 60er Jahre und mit dem Einsatz von Vielkanaldetektoren. Inzwischen hat die Ramanspektroskopie im Bereich der pharmazeutischen Analytik an Bedeutung gewonnen [57,58,63,81]. Vorteile und Nachteile der Raman-Spektroskopie [57] sind in Tabelle 1-2 aufgeführt.

Tabelle 1-2: Vor- und Nachteile der Ramanspektroskopie

Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Einfache Probenvorbereitung ➤ Zerstörungsfreie Messung ➤ Ramanspektrum charakteristisch für das Material und zur Identitätsprüfung geeignet ➤ Schnelle Echtzeit Messung und somit lokale Betrachtung und Kontrolle der chemischen Prozesse möglich ➤ Laser- und Raman-Streulicht über weite Strecken durch Glasfasern übertragbar, somit räumliche Trennung zwischen Spektrometer und Probe ➤ Analysen durch Glas- oder Polymerverpackungen hindurch möglich ➤ Geeignet für Feststoffe und Flüssigkeiten ➤ Keine Störung der Messung durch Wasser als Lösungsmittel ➤ Organische und anorganische Verbindungen detektierbar 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Hohe Kosten ➤ Raman-Effekt wenig intensiv und somit für Nachweis empfindliche und optimierte Spektrometersysteme erforderlich ➤ Gefahr der Überlagerung des Ramanspektrums durch Fluoreszenz von Verunreinigungen oder der Probe selbst

Neben der Identifizierung von Ausgangsstoffen [85] wird die Ramanspektroskopie zur quantitativen Bestimmung des Wirkstoffs in verschiedenen Formulierungen angewendet [37,61,63-67,86-88]. Eine große Bedeutung hat die Ramanspektroskopie auch bei der Identifizierung und Quantifizierung von verschiedenen Modifikationen eines Arzneistoffes (polymorphen Formen) in der fertigen Formulierung [89,90]. Hier besitzt die Ramanspektroskopie den Vorteil, dass keine Probenvorbereitung nötig ist, welche zur Modifikationsänderung des Arzneistoffs vor der Messung führen kann. Die schnelle Messzeit, die geringe Probenvorbereitung und die in Verbindung mit den Glasfasern mögliche

räumliche Abtrennung von der Probe macht die Ramanspektroskopie zum geeigneten Messinstrument in der Prozessanalysetechnik und wird daher neben der Nahinfrarotspektroskopie zunehmend zur Prozesskontrolle eingesetzt (vgl. Kapitel 1.1).

1.5 Filmcoating

1.5.1 Einleitung

Im Bereich der festen Arzneistoffformulierung repräsentiert das Filmcoating eine wichtige Grundoperation und erfüllt unterschiedliche Funktionen [91]:

- Schutz des Kerns vor Licht, Sauerstoff und Feuchtigkeit
- Überdecken eines bitteren Geschmacks oder unangenehmen Geruchs
- Verbesserung des Aussehens des Kerns
- Verbesserung der mechanischen Stabilität bei der Verpackung und somit Erhöhung der Effizienz der Verpackungsmaschine
- Trennung zweier inkompatibler Arzneistoffe durch Einbettung eines Arzneistoffs im Film
- Modifizierung der Wirkstofffreisetzung, z.B. retardiert oder magensaftresistent

Dabei ist ein gleichmäßiger Überzug besonders bei Filmen wichtig, in denen der Wirkstoff im Film eingebettet ist [92-94] oder bei denen die Wirkstofffreisetzung modifiziert ist [95,96].

Das Wirkstoffcoating ist eine spezielle Anwendung des Coatings und findet Anwendung bei niedrig dosierten Arzneistoffen wie bei starken Schmerzmitteln [94], Hormonen [93] oder wenn eine Initialdosis in Form eines sich schnell auflösenden wirkstoffhaltigen Films in Kombination mit einer Retarddosis erwünscht ist [97,98].

1.5.2 Prozessanalytische Technologie beim Coating

1.5.2.1 Einleitung

Sowohl das Wirkstoffcoating als auch das Coating zur Modifizierung der Wirkstofffreisetzung sind kritische Verfahren in Bezug auf das Erreichen der erwünschten Auftragsmenge und der Coating Uniformity. Um die Qualität solcher Arzneiformen zu gewährleisten, ist es erstrebenswert, eine Methode zu entwickeln, um den Coatingprozess zu verfolgen bzw. zu überwachen und das Prozessende zu detektieren. In der Literatur wurde gezeigt, dass sich verschiedene spektroskopische Methoden für die Prozesskontrolle beim Coating als geeignet erwiesen.

1.5.2.2 Nahinfrarotspektroskopie

Die Nahinfrarotspektroskopie ist eine geeignete Methode für inline Messungen und wurde schon häufiger eingesetzt, um Coatingprozesse zu überwachen [43-47].

Andersson entwickelte eine Methode mit Hilfe der Nahinfrarotspektroskopie, indem er die Nahinfrarotspektren mit der versprühten Sprühflüssigkeitsmenge mittels PLS korrelierte. Anhand der versprühten Sprühflüssigkeitsmenge und der Chargengröße errechnete er die auf die Tabletten theoretisch aufgetragene Menge an Überzugsmaterial. Mit der Methode konnte er die versprühte Sprühflüssigkeitsmenge und damit die auf die Tabletten theoretisch aufgetragene Menge an Überzugsmaterial bestimmen und nutzte die Methode durch atline Messungen für die Prozessanalytik. Er diskutierte, dass die Methode ein geeignetes Hilfsmittel für Scale-up Probleme darstellt, wies aber auch auf Limitationen der Methode hin. Sprühflüssigkeitsverluste durch das Besprühen der Wandungen des Coaters und Sprühtrocknungsverluste sind Fehlerquellen bei der Bestimmung der theoretisch aufgetragenen Menge an Überzugsmaterial. Weiterhin ist es nicht möglich Überzugsinhomogenitäten innerhalb einer Tablette zu detektieren und im Falle der inline Messungen die Überzugsinhomogenitäten zwischen den Tabletten zu detektieren, da jede Messung einen Durchschnittswert von mehreren Tabletten darstellt [44].

Weiterhin entwickelte er mit Hilfe der Nahinfrarotspektroskopie und der Bildanalyse als Referenzmethode ein Modell, mit der eine Echt-Zeit Analyse beim Überziehen von Pellets möglich ist und die Filmdicke und das Prozessende vorhergesagt werden konnten. Die durch die inline Messungen erhaltenen NIR-Spektren von elf Chargen stellten eine dreidimensionale Datenmatrix dar, mit der durch die PLS eine multivariate Chargen-Kalibrierung erstellt wurde. Dabei wurden Prozessparameter, die einen Einfluss auf die durch inline Messung erhaltenen NIR-Spektren haben, im Rahmen eines Versuchsplans systematisch variiert. Neben Erhöhung der Robustheit des Modells wurden dabei auch Daten zur Prozessoptimierung gewonnen [45].

Kirsch nutzte die Nahinfrarotspektroskopie, um die Filmdicke, die Tablettenhärte und die mittlere Auflösungszeit von gecoateten Tabletten zu bestimmen. Er korrelierte die NIR-Spektren von unterschiedlich stark gecoateten Tabletten mit der mittleren Auflösungsgeschwindigkeit (engl. mean dissolution time (MDT)) und der mittels Mikrometerschraube ermittelten Filmdicke mittels PLS und konnte sowohl die MDT als auch die Filmdicke mittels NIR-Messung vorhersagen. Proben von drei verschiedenen Chargen mit jeweils mit unterschiedlicher Presskraft verpressten Tabletten wurden nach dem Coatingprozess mit NIR vermessen, und anschließend die Tablettenhärte bestimmt. Mit Hilfe

der Hauptkomponentenanalyse gelang es, die NIR-Spektren der Proben anhand der unterschiedlichen Tablettenhärte zu klassifizieren [43].

Buchanan entwickelte eine Methode mit Hilfe der Nahinfrarotspektroskopie für eine schnelle und nichtinvasive Überprüfung von überzogenen Tabletten bei der Entwicklung eines Überziehverfahrens. Dabei handelte es sich um einen wirkstoffhaltigen Film, der als Initialdosis in Form eines sich schnell auflösenden Films auf eine Matrixtablette mit einer verlängerten Wirkstofffreisetzung aufgetragen ist. Als Referenzmethode diente die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC), mit der der Wirkstoffgehalt bestimmt wurde. Es wurde ein multivariates Kalibriermodell durch Korrelation der NIR-Spektren mit dem Wirkstoffgehalt mittels PLS erstellt. Damit ist durch die Nahinfrarotspektroskopie eine schnelle und nichtinvasive Quantifizierung des aufgetragenen Wirkstoffgehalts möglich und erlaubt somit in der Entwicklung des neuen Überziehverfahrens eine schnelle Untersuchung auf einen gleichmäßigen und mit exakter Arzneistoffmenge beladenen Film [47].

Perez-Ramos konnte mit Hilfe der NIR-Spektroskopie den Coatingverlauf durch inline Messungen während des Prozesses in einem Trommelcoater verfolgen. Er entwickelte ein geometrisches Wachstumsmodell mit zwei Vektoren, die den unterschiedlichen Filmdickenzuwachs einer bikonvexen Tablette auf der Kalottenoberfläche und dem Tablettensteg mit einbezogen. Er korrelierte den Filmdickenzuwachs sowohl mit einer charakteristischen Absorptionsbande des Kernmaterials, dessen Intensität während des Prozesses abnahm, als auch mit einer charakteristischen Absorptionsbande des Filmmaterials, dessen Intensität im Verlaufe des Prozesses zunahm. Er konnte den Filmdickenzuwachs, der mittels Mikrometerschraube bestimmt wurde, durch die NIR-Messungen erfolgreich vorhersagen und konnte anhand der inline Messungen den Coatingendpunkt bestimmen [46].

1.5.2.3 Ramanspektroskopie

Neben der Nahinfrarotspektroskopie hat sich die Ramanspektroskopie als geeignete Methode für inline Messungen erwiesen und wurde zum Verfolgen des Coatingverlaufs eingesetzt [39-42].

Romero-Torres zeigte, dass die Ramanspektroskopie eine geeignete Methode darstellt, um den Coatingprozess im Trommelcoater zu verfolgen. Er erstellte ein Modell, indem er die Ramanspektren mit der Coatingzeit mittels PLS korrelierte [39]. Weiterhin entwickelte er ein Modell, mit dem die Filmdicke von gefärbten überzogenen Tabletten bestimmt werden konnte, indem er die Ramanmessungen und die durch die Mikrometerschraube bestimmten Filmdicken mittels PLS korrelierte. Weiterführend untersuchte er den Einfluss von in Sprühformulierungen enthaltenden fluoreszierenden Farbstoffen auf die Modellerstellung, die

den Arbeitsbereich des Modells limitieren. Aufgrund der durch den Farbstoff hervorgerufenen Fluoreszenz kommt es zur starken Basislinienverschiebung und erfordert den Ausschluss der ungecoateten Tabletten vom Modell, um die lineare Beziehung zwischen Ramansignal und Coatingdicke zu gewährleisten. Auch der am Prozessanfang ungleichmäßige Auftrag und somit stark schwankende Farbstoffanteil der gecoateten Tabletten führt zur stärkeren Streuung des erhaltenen Ramansignals. Das beste Modell wurde erhalten, indem der untere Arbeitsbereich auf Tabletten ab einer gewissen Auftragsmenge eingeschränkt wurde, wodurch die lineare Beziehung zwischen Ramansignal und Coatingdicke gewährleistet wurde [40].

El-Hagrasy entwickelte ein Modell, indem sie die Ramanspektren mit dem Massenzuwachs bezogen auf den Tablettenkern mittels PLS korrelierte. Sie konnte mit Hilfe des Modells durch die inline Messung den Massenzuwachs während des Coatingprozesses bestimmen und zeigte damit, dass die Ramanspektroskopie ein geeignetes PAT-Werkzeug zur Untersuchung von Coatingprozessen darstellt [41]. In weiteren Versuchen zeigte sie, dass neben der Vorhersage der aufgetragenen Menge während des Coatings kleiner Chargen im Laborcoater das Modell auch als Hilfsmittel bei Scale-up Übertragungen geeignet ist. Neben dem Erreichen des erwünschten Massenzuwachses wurde auch die Coating Uniformity der hergestellten großen Charge beim Scale-up durch atline Messungen bestätigt. Außerdem zeigte sie einen neuen Ansatz, um die Mischeffizienz der Tabletten im Trommelcoater abschätzen zu können. Durch Vermessen der gecoateten Tabletten von beiden Seiten wurde die Variabilität des Coatingauftrags innerhalb einer Tablette abgeschätzt. Diese diente als Maß für die Mischeffizienz im Trommelcoater, wobei dabei angenommen wurde, dass die Mischeffizienz umso besser ist, je kleiner die Variabilität des Coatingauftrags innerhalb einer Tablette ist [42].

1.5.2.4 Terahertzspektroskopie

Eine neue Technologie, die vermehrt eingesetzt wird, um Coatingprozesse zu überprüfen und zu verfolgen, ist die Terahertzspektroskopie (THz-Spektroskopie).

Maurer verfolgte mit Hilfe der Terahertzspektroskopie und der NIR-Mikroskopie den Coatingverlauf und konnte zwischen den Tabletten und innerhalb einer Tablette Inhomogenitäten im Film detektieren. Weiterhin war es auch möglich, kleine Defekte im Film zu detektieren. Sie bestimmte den Filmdickenzuwachs der während des Prozesses gezogenen Proben, und zeigte, dass sowohl die Terahertzspektroskopie als auch NIR-Mikroskopie geeignete Methoden darstellen, um schnelle atline Messungen durchzuführen für die Verfolgung des Prozesses [99].

H_0 korrelierte mit Hilfe der Partial Least Squares (PLS) die THz-Wellenform (Schwingungsverlauf, THz-Frequenz) mit der mittleren Auflösungszeit der mit einem Retardfilm gecoateten Tablette und konnte mit dem erstellten Modell erfolgreich die mittlere Auflösungszeit der vermessenen Filmtabletten vorhersagen. Weiterhin konnten mit Hilfe der THz-Spektroskopie getemperte von nicht getemperten Filmtabletten anhand der gemessenen Dichte und Dicke des Films unterschieden werden [50].

2 Zielsetzung der Arbeit

Ziel der Arbeit ist es, mit Hilfe der Ramanspektroskopie in Verbindung mit der multivariaten Datenanalyse ein Modell zu entwickeln, um den Coatingprozess anhand von inline Messungen zu verfolgen. Die Modellentwicklungen erfolgen dabei am BFC 5 Laborcoater. Die entwickelte analytische Methode wird nach den Richtlinien der ICH-Guideline Q2 validiert, um zu gewährleisten, dass sie für den beabsichtigten Gebrauch geeignet ist, wobei der Schwerpunkt auf der Übertragung der Methode für inline Messungen liegt. Da sowohl ein Wirkstoffcoating, als auch ein funktionelles Coating zur Modifizierung der Wirkstofffreisetzung kritische Verfahren in Bezug auf das Erreichen der erwünschten Auftragsmenge und der Coating Uniformity darstellen, wird für beide Fälle ein Modell entwickelt.

Es wird mit dem Modellarzneistoff Diprophyllin ein Wirkstoffcoating durchgeführt und ein Modell entwickelt, um den Prozess zu verfolgen und die aufgetragene Wirkstoffmenge anhand der inline Messung in Abhängigkeit von der Coatingzeit zu quantifizieren. Dabei wird der Arzneistoff einmal auf Placebotabletten und einmal auf Tabletten gecoatet, die den Wirkstoff selber enthalten. Die UV-Spektroskopie dient als Referenzmethode, um die aufgetragene Wirkstoffmenge zu bestimmen.

Weiterhin soll das am BFC 5 Laborcoater entwickelte Modell auf den Coatingprozess am BFC 50 Tripan angewendet werden, um den Coatingauftrag im Scale up anhand der inline Messungen zu verfolgen.

Es werden verschiedene spektrale Bereiche, Datenvorbehandlungen und unterschiedliche chemometrische Verfahren für die Modelloptimierung untersucht.

Bei inline Messungen müssen in Abhängigkeit vom Prozessabschnitt auftretende Änderungen der Messbedingungen bzw. Veränderungen an der zu untersuchenden Probe bedacht werden. Diese können die Vorhersagegenauigkeit des erstellten Modells beeinträchtigen. Für die Untersuchung der Robustheit des erstellten Modells werden die Einflüsse der Trommeldrehzahl und des Messabstandes auf das Analysenergebnis untersucht.

Neben der Detektion des Erreichens der erwünschten Auftragsmenge anhand der inline Messungen soll mit Hilfe eines Modells auch die Coating Uniformity untersucht werden. Dafür wird in einem vereinfachten Experiment auf einer Drehscheibe und einer Mischung aus zwei Chargen mit unterschiedlichem Diprophyllingehalt untersucht, ob es möglich ist, mit

Hilfe der Ramanspektroskopie Coatinginhomogenitäten zwischen Tabletten in Bewegung zu detektieren.

In einem weiteren Versuch werden Diprophyllintabletten mit einer Retardformulierung gecoatet. In Abhängigkeit von der aufgetragenen Polymermenge wird mit der Terahertzspektroskopie die Coatingdicke und mit der Freisetzung die mittlere Auflösungszeit bestimmt. Mit Hilfe der Partial Least Squares Regression wird die durch die Referenzmethode ermittelte Coatingdicke bzw. mittlere Auflösungszeit mit den erhaltenen Ramanspektren korreliert. Dadurch wird ein Modell entwickelt, den Coatingprozess zu verfolgen und den Endpunkt anhand der inline Messungen zu detektieren, zu dem der erforderliche Polymerauftrag erfolgt ist, um die gewünschte Filmdicke bzw. mittlere Auflösungszeit zu erreichen.

Die gewonnenen Ergebnisse sollen die Eignung der Ramanspektroskopie als PAT-Methode beim Coating von Tabletten im Trommelcoater demonstrieren.

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 Methodvalidierung nach ICH – Guideline Q2 – Validation of Analytical Procedures

3.1.1 Einleitung und Zielsetzung

Die International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) erarbeitete 1994 die Guideline Q2 „Validation of Analytical Procedures“, die als Leitlinie für Pharmazeutische Unternehmen für die Validierung von analytischen Methoden anzusehen ist [100,101]. Die ICH Guideline Q2 fordert die Bestätigung und die Bereitstellung des objektiven Nachweises, dass die analytische Methode geeignet ist für den beabsichtigten Gebrauch. Ziel dieser Untersuchung war es, die mit der Ramanspektroskopie entwickelte analytische Methode für die Bestimmung der auf Placebotabletten aufgetragenen Arzneistoffmenge beim Wirkstoffcoating mit dem Modellarzneistoff Diprophyllin in Übereinstimmung mit der ICH Guideline Q2 zu validieren. Dabei lag der Schwerpunkt darauf, die Validierung auf den Gebrauch für inline Messungen zu übertragen, um zu zeigen, dass die Ramanspektroskopie eine geeignete Methode darstellt, als PAT-Instrument den Coatingprozess in Echtzeit zu verfolgen. Daher wurden neben der für Methoden der Gehaltsbestimmung eines Wirkstoffes geforderten Überprüfung der Validierungselemente Richtigkeit, Spezifität, Präzision, Arbeitsbereich und Linearität auch die Nachweis- und Bestimmungsgrenze (X_{NG} und X_{BG}) ermittelt. Durch die Bestimmung der X_{NG} und X_{BG} kann man abschätzen, ab welcher aufgetragenen Wirkstoffmenge der Coatingprozess durch inline Messungen verfolgt (X_{NG}) bzw. die aufgetragene Wirkstoffmenge (X_{BG}) quantitativ bestimmt werden kann. In der vorliegenden Arbeit sollte möglichst der gesamte Coatingverlauf durch die inline Messungen verfolgt werden. Daher wurde die Präzision der Ramanmethode anhand eines Tablettensets untersucht, das den Bereich der aufgetragenen Wirkstoffmenge über den gesamten Coatingprozess abdeckt. Weiterhin muss bei der Übertragung der Validierung auf den Gebrauch für inline Messungen beachtet werden, dass die ICH Guideline Q2 nicht für multivariate Regressionsmethoden wie die PLS gemacht wurde. Die Übertragung der Guideline auf multivariate Methoden stellte jedoch kein Problem dar, weil die ICH Guideline Q2 allgemein gehalten ist und den gegebenen Anforderungen angepasst werden kann [102-104]. Die UV-Spektroskopie diente als Referenzmethode für die Entwicklung der auf der Ramanspektroskopie basierenden analytischen Methode und wurde ebenfalls nach der ICH Guideline Q2 validiert.

3.1.2 Referenzmethode UV-Spektroskopie

Für die Kalibrierung der Referenzmethode UV-Spektroskopie (vgl. 6.1.4) wurde der Zusammenhang zwischen der gemessenen UV-Absorption und der Konzentration des Diprophyllins bestimmt (vgl. Gl. 3-1).

$$\text{Diprophyllin [mg/500ml]} = \frac{\text{Absorption} + 0,0007}{0,0731}; R^2 = 0,9999 \quad \text{Gl. 3-1}$$

3.1.3 PAT-Methode Ramanspektroskopie und Modellerstellung

Ein Raman RXN2TM- Analyser System der Firma Kaiser Optical Systems (Ann Arbor, MI, USA), das mit einer P^hAT-Sonde für kontaktfreie Messungen ausgestattet ist, wurde für die Ramanmessungen verwendet (vgl. 6.1.5.1). Vor der Durchführung der Versuche wurde das Ramangerät entsprechend nach USP 33 <1120> [105] qualifiziert (vgl. 6.1.5.3). Die Genauigkeit und Richtigkeit der Wellenzahlskala bzw. der Intensitätsskala entsprachen den Anforderungen der USP 33.

Um eine repräsentative Probenauswahl zu erhalten, die den gesamten Prozessverlauf abdeckt, wurden für die Modellerstellung Tabletten während des Prozesses zu unterschiedlichen Zeiten gezogen (n=52) und anschließend mit der Ramanspektroskopie vermessen (vgl. 6.1.5.2). Edwards [106] untersuchte mit Hilfe der Ramanspektroskopie Coffein und dessen Derivate qualitativ und stellte wichtige charakteristische Peaks für die Purinderivate heraus. Am bedeutsamsten sind für alle Derivate die in Abbildung 3-1 unter den Punkten 1 bis 4 aufgeführten Schwingungen bei den entsprechenden Wellenzahlen.

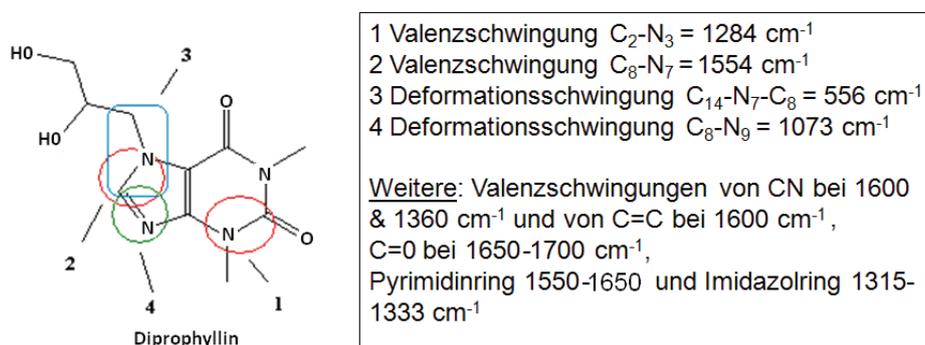


Abbildung 3-1: Chemische Strukturformel von Diprophyllin und charakteristische Peaks der Purinderivate

Für die Modellbildung erwies sich der Wellenzahlbereich 1200-1400 cm⁻¹ am geeignetsten, da es in Abhängigkeit von der Coatingzeit zum Intensitätszuwachs der für den aufgetragenen Wirkstoff Diprophyllin charakteristischen Peaks kam. Die Valenzschwingung von C₂-N₃ führt

zu einer charakteristischen Peak bei 1284 cm^{-1} . Der Peak bei 1325 cm^{-1} kann man der Gerüstschwingung des Imidazolrings zuordnen (Abbildung 3-2).

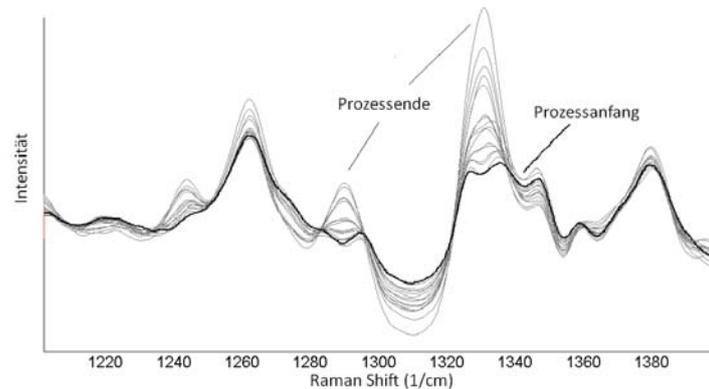


Abbildung 3-2: Intensität in Abhängigkeit von der Coatingzeit im Wellenzahlbereich $1200\text{-}1400\text{ cm}^{-1}$

Weiterhin kam es auch bei den Wellenzahlbereichen $1580\text{-}1700\text{ cm}^{-1}$ und $500\text{-}600\text{ cm}^{-1}$ zur Intensitätszunahme einzelner Peaks mit zunehmender Coatingzeit, die der Zunahme der aufgetragenen Diprophyllinmenge zugeordnet werden können (vgl. Kapitel 3.4 und 6.4). Es wurde ein multivariates Modell erstellt, indem die vorbehandelten Ramanspektren (vgl. Kapitel 3.4.3.2 und 6.4) mit der durch die UV Spektroskopie bestimmten Diprophyllinmenge mit Hilfe der PLS korreliert wurden. Allgemein wird das erstellte PLS-Modell als Diagramm dargestellt, bei dem auf der y-Achse die vorhergesagten Werte gegen die Referenzwerte auf der x-Achse aufgetragen sind [75-77]. Im vorliegenden Fall wurde die durch die Ramanmethode vorhergesagte Diprophyllinmenge in mg (y-Achse) gegen die durch die Referenzmethode UV-Spektroskopie ermittelte Diprophyllinmenge in mg (x-Achse) aufgetragen (vgl. Abbildung 3-3).

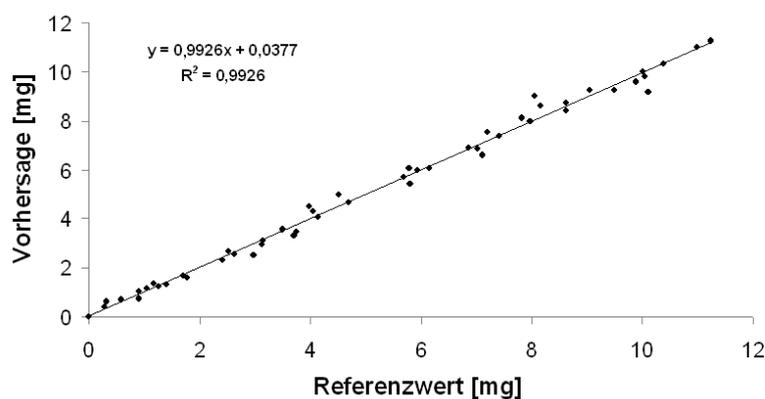


Abbildung 3-3: Erstelltes PLS-Modell (Kalibrierung; $n=52$)

In der Literatur sind verschiedene Maßzahlen zur Überprüfung einer Kalibrierung beschrieben [75,76], wie der Standardfehler der Kalibrierung und die Standardabweichung der Residuen (vgl. 6.1.6, Gl. 6-8). Bei einer multivariaten Regression wie der PLS wird vorzugsweise die Wurzel aus dem mittleren quadratischen Fehler (engl. Root Mean Square Error (RMSE)) als

Fehlergröße angegeben, die auch als mittlerer Fehler bezeichnet wird. Dabei unterscheidet man zwischen Root Mean Square Error of Calibration (RMSEC), der den mittleren Fehler der Kalibrierung angibt, und Root Mean Square Error of Prediction (RMSEP), der den mittleren Fehler der Validierung angibt. Der RMSE hat den Vorteil, dass bei seiner Berechnung nicht die Anzahl der Freiheitsgrade mit einbezogen wird, die bei der PLS nur schwer bestimmbar ist. Aufgrund der vor der multivariaten Regression durch die PCA durchgeführten Datenreduktion (vgl. 1.3) geht eine unbestimmte Anzahl an Freiheitsgraden verloren und kann nicht in die Berechnung mit einbezogen werden. Bei der Berechnung der RMSE in Gl. 3-1 steht n für die Probenanzahl, \hat{y} für den vorhergesagten Wert und y für den Referenzwert.

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{n}} \quad \text{Gl. 3-1}$$

Das erstellte PLS-Modell ergab einen RMSEC von 0,30 mg für den Probensatz der Kalibrierung K ($n=52$) von 0 mg bis 11,2 mg Diprophyllin und einen RMSEP von 0,26 mg für das unabhängige Validierungsset V_1 ($n=24$), das ein Tabletenset von 0 mg bis 10,3 mg umfasste. Die berechneten kleinen Werte der Fehlergrößen RMSEC und RMSEP bestätigen die gute Qualität des Modells und zeigen die Genauigkeit der angenäherten Y-Werte durch die Regressionsfunktion [75]. Die PLS benötigte drei Hauptkomponenten, um von den X-Daten (Ramanspektren) 99,2% und von der Zielgröße (Y-Variable bzw. Diprophyllinmenge) 99,3% der Gesamtvarianz zu erklären, wobei die erste Hauptkomponente bereits 94% (X-Daten) bzw. 98% (Y-Variable) der Varianz erklärt.

Bei der Modellerstellung muss man beachten, dass man die optimale Anzahl an Hauptkomponenten wählt. Wenn man für die Modellerstellung zu viele Hauptkomponenten verwendet (engl. Overfitting), werden irrelevante Informationen bzw. zufällige Veränderungen (Rauschen) in das Modell mit einbezogen, wodurch zwar der Kalibrierfehler klein wird, aber nicht zu einer erfolgreichen Vorhersage von unbekanntem Daten führt. Durch das Overfitting versucht das Modell, zufällige Veränderungen in den Daten des Kalibriersets zu beschreiben, die in keinem Zusammenhang mit der Zielgröße stehen. Somit wird der Fehler bei der Vorhersage unbekannter Daten größer sein als der Kalibrierfehler. Die zufälligen Veränderungen in den Daten erzeugen den Schätzfehler, der somit mit jeder zusätzlichen Hauptkomponente ansteigt. Umgekehrt wird ein Modell mit zu wenigen Hauptkomponenten (engl. Underfitting) sowohl bei der Kalibrierung als auch bei der Vorhersage von unbekanntem Daten ein schlechteres Ergebnis erzielen, als es theoretisch aufgrund des Datenmaterials möglich wäre. Daher muss jedes Kalibriermodell validiert

werden, um die Güte des Modells für spätere Vorhersagen an unbekanntem Proben zu bestimmen. Zur Bestimmung der optimalen Anzahl an Hauptkomponenten für das PLS-Modell kann man eine externe Validierung mit einem separaten Testset durchführen [75,76]. Dabei dient als Maß für die nötige Anzahl an Hauptkomponenten der Vorhersagefehler, der sich aus dem Modellfehler (Kalibrierfehler) und dem Schätzfehler zusammensetzt.

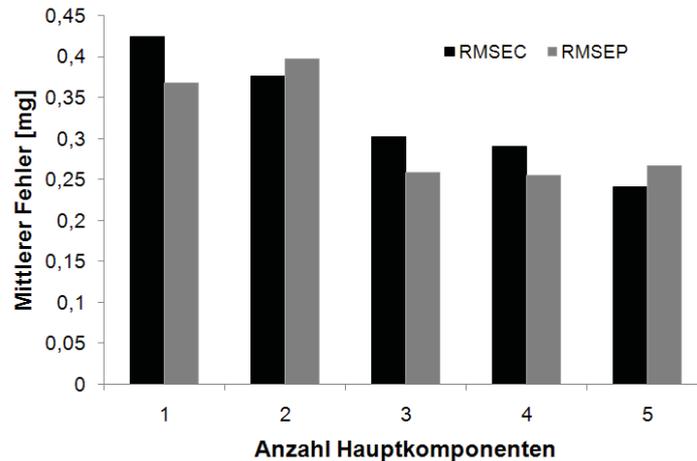


Abbildung 3-4: RMSEC und RMSEP in Abhängigkeit von der Anzahl der Hauptkomponenten

Abbildung 3-4 zeigt RMSEC und RMSEP in Abhängigkeit von der Hauptkomponentenanzahl für das erstellte Modell. Der Kalibrierfehler, der anhand des RMSEC ausgedrückt wird, nimmt mit zunehmender Anzahl der verwendeten Hauptkomponenten immer weiter ab. Man erkennt deutlich anhand des RMSEP, dass sich die Vorhersage bei Verwendung von drei Hauptkomponenten stark verbessert. Aber die Einbeziehung der vierten Hauptkomponente bewirkt keine Verbesserung der Vorhersage und sollte aufgrund der vorher erwähnten Gefahr der Einbeziehung von zufälligen Veränderungen nicht verwendet werden. Weiterhin verschlechtert sich die Vorhersage bei Verwendung von fünf Hauptkomponenten, was die Verwendung von drei Hauptkomponenten für das optimale PLS-Modell bestätigt. Entgegen der Erwartung ergibt sich dabei für den RMSEP ein kleinerer Wert als für den RMSEC, wobei die Differenz mit 0,04 mg nur minimal ist. Dabei muss man bedenken, dass beim Probensatz der Kalibrierung (n=52) im Vergleich zu der Validierung (n=24) deutlich mehr Proben verwendet wurden.

Darüber hinaus führt das Programm SIMCA eine interne Kreuzvalidierung mit dem Datenset der Kalibrierung durch, um die optimale Anzahl an Hauptkomponenten für das PLS-Modell zu bestimmen. Als Standard ist beim Programm eingestellt, dass das gesamte Datenset bei der Kreuzvalidierung in sieben Gruppen eingeteilt wird. Bei der Findung der optimalen Hauptkomponentenanzahl ist es wichtig, dass das richtige Gleichgewicht zwischen dem Bestimmtheitsmaß (R^2Y) und der Vorhersagegenauigkeit (dem Vorhersagemaß) des Modells

(Q^2Y) gefunden wird [76]. Dabei drückt R^2Y die durch die X-Variable erklärte Varianz an der gesamten Varianz der Variable Y aus und Q^2Y die Vorhersagegenauigkeit des Modells bei zukünftiger Anwendung auf unbekannte Werte.

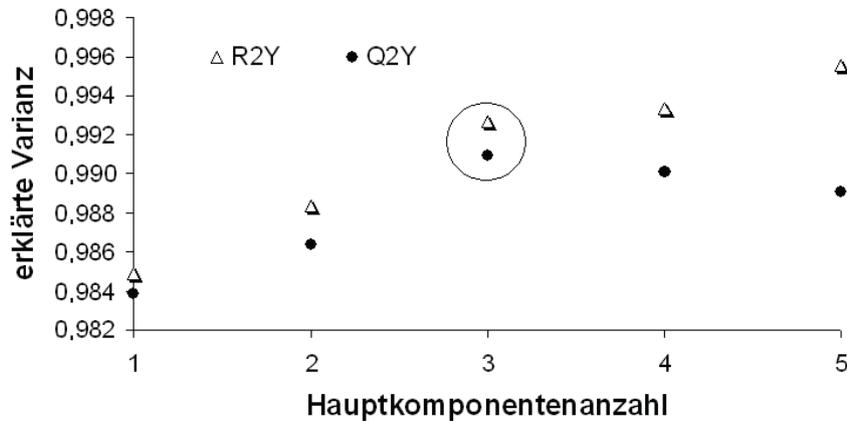


Abbildung 3-5: Abstimmung zwischen der Güte von R^2Y und Q^2Y

Während R^2Y bei zunehmender Anzahl an Hauptkomponenten stetig ansteigt, bis es schließlich den Wert eins erreicht, kann sich die Q^2Y aufgrund der Verwendung von irrelevanten Informationen im Modell stark verschlechtern. In Abbildung 3-5 erkennt man, dass das beste PLS-Modell bei Verwendung von drei Hauptkomponenten entsteht.

Eine weitere Überprüfung des Modells stellt die „validate option“ im Programm SIMCA dar [76]. Mit dieser Funktion ist es möglich, die statistische Signifikanz der abgeschätzten Vorhersagekraft zu bestimmen. Prinzip hierbei ist, dass die X-Daten unverändert bleiben, aber deren Zielgrößen (Y-Variable) vertauscht werden. Dieses zufällige Vertauschen der Zielgrößen erfolgt 20- bis 100-mal wodurch 20 bis 100 neue Modelle abgeleitet werden. Mit Hilfe der Kreuzvalidierung werden für diese abgeleiteten Modelle die R^2Y und Q^2Y berechnet und mit den Werten von R^2Y und Q^2Y des Original-Modells verglichen. Die erhaltenen Werte für R^2Y und Q^2Y bei den abgeleiteten Modellen sollten möglichst klein sein, wobei die Größe vom Ausmaß der Störung des Modells durch das Vertauschen der Y-Variable abhängt. Bei schlechten Modellen erhält man auch nach Vertauschen der Y-Variablen hohe R^2Y - und Q^2Y -Werte, das auf ein Überfitten des Modells hindeutet. Die Abbildung 3-6 zeigt das sich ergebende Diagramm der „validate option“ für das erstellte Modell mit 3 bzw. 5 verwendeten Hauptkomponenten mit jeweils 100 Wiederholungen. Hier ist auf der x-Achse der Korrelationskoeffizient, der sich aus dem Original-Modell und dem jeweiligen abgeleiteten Modell ergibt, gegen die jeweils für das Modell berechneten R^2Y - bzw. Q^2Y -Werte auf der y-Achse aufgetragen. Dabei befinden sich die Werte von R^2Y und Q^2Y des Original-Modells im Diagramm immer auf der rechten Seite bei $x=1,0$, da die Korrelation des Original-Modells mit sich selbst immer einen Korrelationskoeffizient von 1 ergibt. Bei den abgeleiteten Modellen

ergibt sich ein Wert < 1 , der möglichst nahe 0 sein sollte. Folglich befinden sich die berechneten R^2Y - bzw. Q^2Y -Werte der abgeleiteten Modelle auf der linken Seite des Diagramms. Der sich ergebende y-Achsenabschnitt der Regressionslinien gibt den Grundwert von R^2Y bzw. Q^2Y an, der sich bei einer Korrelation gegen willkürliche Daten ergibt. Für ein gutes Modell sollte der y-Achsenabschnitt möglichst klein sein, wobei in der Literatur [76] ein Modell als valide gilt, wenn der y-Achsenabschnitt für $R^2Y < 0,3-0,4$ und für $Q^2Y < 0,05$ ist. In der Abbildung 3-6 erkennt man, dass sich das Modell bei Verwendung von fünf Hauptkomponenten gegenüber dem Modell mit drei Hauptkomponenten verschlechtert. Sowohl bei den R^2Y - als auch bei den Q^2Y -Werten ergeben sich bei dem Modell mit fünf Hauptkomponenten größere Werte. Dies zeigt, dass das Modell bei Verwendung von fünf Hauptkomponenten vermehrt versucht, zufällige Veränderungen zu beschreiben, und somit nur drei Hauptkomponenten benötigt werden, um das optimale PLS-Modell zu erstellen.

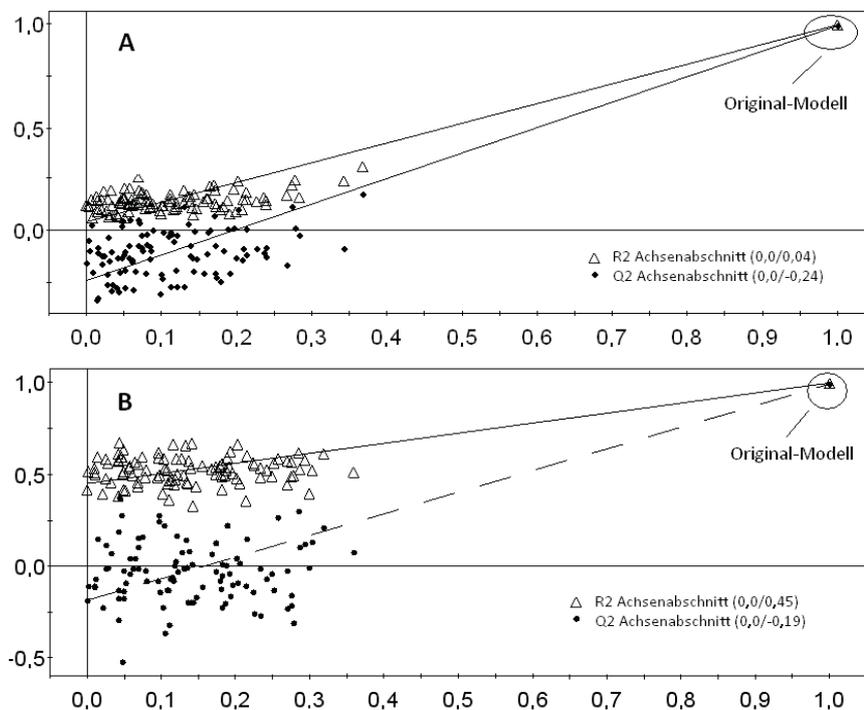


Abbildung 3-6: „Validation option“ mit 3 (A) und 5 (B) verwendeten Hauptkomponenten (x-Achse = Korrelationskoeffizient R; y-Achse = Bestimmtheitsmaß R^2 bzw. Vorhersagegenauigkeit Q^2)

3.1.4 Validierungselemente und deren Überprüfung

3.1.4.1 Einleitung

Entsprechend der ICH Guideline Q2 [100,101] wurden sowohl für die Referenzmethode UV-Spektroskopie als auch für die Ramanspektroskopie folgende typische Validierungselemente überprüft.

3.1.4.2 Spezifität

Spezifität bedeutet, dass die zu bestimmende Komponente ohne Verfälschung durch andere in der Probe vorhandene Komponenten erfasst wird. Es ist also die Fähigkeit eines Analyseverfahrens, nur den gesuchten Analyten zu erfassen, wobei andere Bestandteile in der Probe das Analyseergebnis nicht beeinflussen. Der auf die Placebotabletten aufgetragene Modellarzneistoff Diprophyllin stellt den zu erfassenden Analyten dar, den es ohne Störung durch andere Bestandteile in der Probe (Matrix) quantitativ zu bestimmen gilt (vgl. 6.1.6.2). Die Placebotablette und die anderen Bestandteile der Sprühformulierung bilden die Matrix, in der sich der Analyt befindet. Bei der Referenzmethode UV-Spektroskopie zeigte die Matrix keinen starken Einfluss auf das Analyseergebnis (Tabelle 3-1). Dies zeigt, dass die Spezifität der Referenzmethode für die Bestimmung des Diprophyllingehalts gewährleistet ist.

Tabelle 3-1: UV-Gehaltsbestimmung Diprophyllin mit und ohne Anwesenheit der Matrix (n=6; Mw ± Stabw)

	ohne Matrix	mit Matrix
Probe	Dph [mg/500ml]	Dph [mg/500ml]
A	3,18 ± 0,02	3,20 ± 0,03
B	7,34 ± 0,02	7,36 ± 0,03
C	14,21 ± 0,01	14,24 ± 0,03

Für die PAT-Methode Ramanspektroskopie wurden die Spektren der gecoateten Tabletten in Abhängigkeit von der aufgetragenen Diprophyllinmenge mit der MVDA analysiert. Das optimale PLS-Modell wurde unter Verwendung von drei Hauptkomponenten erstellt (vgl. Kapitel 3.1.3), wobei die erste Hauptkomponente 94% der Varianz der X-Daten erklärt.

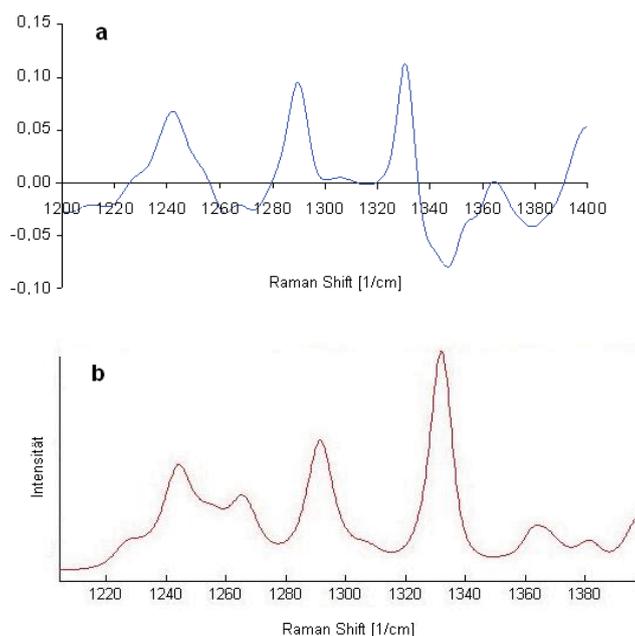


Abbildung 3-7: (a) p-Loadings der 1. Hauptkomponente im Vergleich zum (b) Ramanspektrum des Diprophyllins

Wie in Kapitel 1.3 erwähnt, sind die Loadings die Elemente der Hauptkomponentenmatrix und fassen nach erfolgter Datenreduktion die Information der Variablen zusammen, wobei die p-Loadings die Hauptinformation der X-Daten darstellen. Bei spektroskopischen Methoden geben sie die Teilstrukturen der Spektren wieder, die am meisten zur Erklärung der Varianz in den X-Daten beitragen [75]. Die p-Loadings der ersten Hauptkomponente zeigen eine große Ähnlichkeit mit dem Ramanspektrum des Diprophyllins (Abbildung 3-7) und deuten an, dass der größte Teil der Varianz (94%) in den X-Daten (Ramanspektren) mit der aufgetragenen Menge an Diprophyllin erklärt werden kann.

Durch das Auftragen der Scores der Y-Daten (u) gegen die Scores der X-Daten (t) kann man überprüfen, ob die im Verlaufe der Coatingzeit erfolgten Veränderungen der Ramanspektren (X-Daten) mit der aufgetragenen Diprophyllinmenge (Y-Daten) in einem Zusammenhang stehen. Dieser Zusammenhang ist in Abbildung 3-8 erkennbar und bestätigt, dass der größte Teil der Varianz in den X-Daten mit der aufgetragenen Menge an Diprophyllin erklärt werden kann.

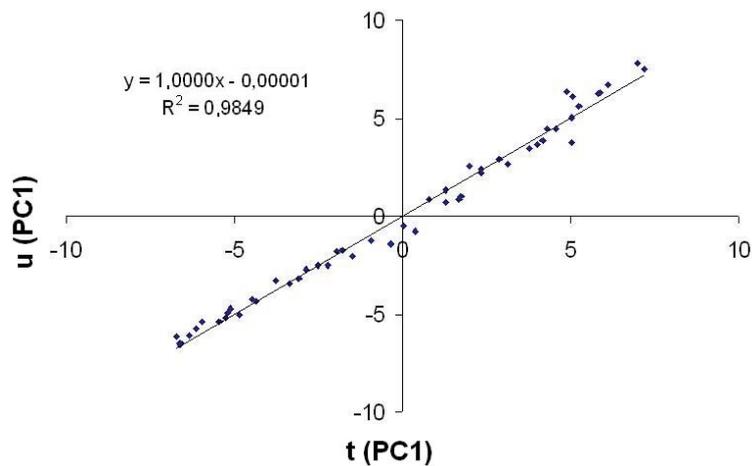


Abbildung 3-8: u-/t-Score-Diagramm der ersten Hauptkomponente

Weiterhin wurde die Spezifität der Methode mit Hilfe des sogenannten selbstmodellierenden Kurvenauflösungsverfahrens (engl. Multivariate Curve Resolution (MCR)) untersucht (vgl. Kapitel 3.4.3.3 und 6.4), das bei spektroskopischen Methoden vom chemischen Standpunkt aus stark die Interpretierbarkeit erhöht [107-109]. Vorteilhaft an der MCR ist, dass die resultierenden Mischungsspektren in chemisch interpretierbare Basisspektren zerlegt werden, die die Grundkomponenten der vorhandenen Mischungsspektren wiedergeben. Die Ergebnisse der MCR von der Untersuchung der Ramanspektren (n=52) des Kalibriersets (vgl. Abbildung 3-9) zeigen, dass sich der Verlauf der Ramanspektren in Abhängigkeit von der Coatingauftragsmenge hauptsächlich aus zwei Grundkomponenten zusammensetzt, die dem Ramanspektrum des Diprophyllins bzw. der Placebotablette entsprechen.

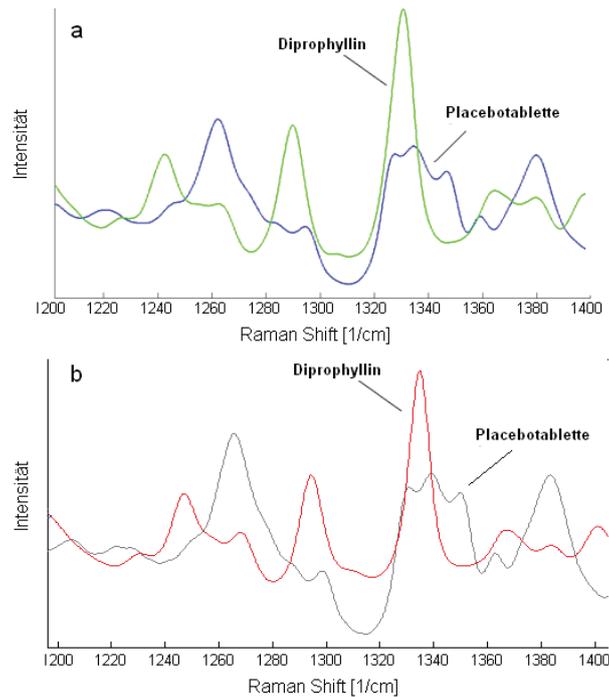


Abbildung 3-9: (a) MCR aufgelöste Spektren im Vergleich zum (b) Ramanspektrum des Dph und der Placebotablette

Anhand der dazugehörigen MCR-Scores (Abbildung 3-10) erkennt man, dass der Beitrag des Diprophyllins zum Ramansignal in Abhängigkeit von der Auftragsmenge ansteigt, dass die Spezifität der Methode bestätigt. Weiterhin ist aber erkennbar, dass der Beitrag der Placebotablette zum Ramansignal mit steigender Auftragsmenge abfällt, das mit der Abschwächung des Kernsignals durch den Film erklärt werden kann.

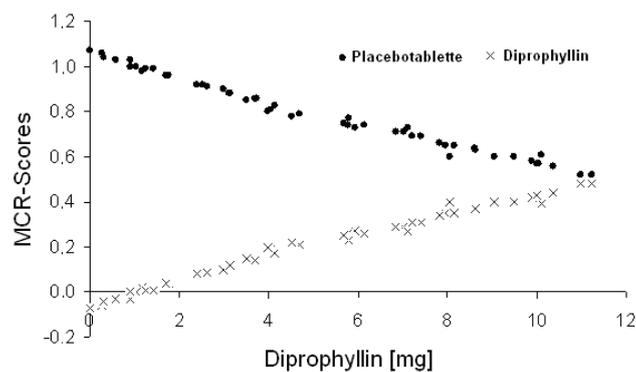


Abbildung 3-10: MCR-Scores in Abhängigkeit von der aufgetragenen Diprophyllinmenge

Zusätzlich wurde die Spezifität der Methode mit der PCA untersucht. Anhand der PCA sollte untersucht werden, ob es mit Hilfe der Ramanspektroskopie möglich ist, eine Blindprobe (Leerprobe) und eine Placebotablette von einer Tablette zu unterscheiden, die den Analyt Diprophyllin enthält. Als Vergleich wurde neben der unbehandelten Placebotablette eine Leerprobe genommen (vgl. 3.1.4.5 und 6.1.6.5), die durch das Coaten der Placebotablette mit einer wirkstofffreien Sprühformulierung (vgl. 6.2.1) hergestellt wurde. Als positiver Test

wurden zwei gecoatete Tabletten mit 0,3 mg bzw. 0,9 mg Diprophyllin verwendet, wobei die Menge an Diprophyllin ungefähr der X_{NG} bzw. X_{BG} entsprach (vgl. 3.1.4.5 und 6.1.6.5). Diese Diprophyllinmengen wurden bewusst gewählt, um zu testen, ob es möglich ist, mit der Ramanspektroskopie Proben mit kleinsten Mengen an Diprophyllin von Proben, die kein Diprophyllin enthalten, zu unterscheiden. Die Ergebnisse der PCA zeigen, dass sowohl die Placebotablette als auch die Leerprobe von den Proben die Diprophyllin enthalten unterschieden werden können. Abbildung 3-11(a) zeigt, dass die erste Hauptkomponente mit 89,4 % den größten Teil der Varianz in den X-Daten (Ramanspektren) erklärt und die unbehandelte Placebotablette von den anderen Proben unterscheidet. Die zweite Hauptkomponente erklärt noch 9,3 % der Varianz in den X-Daten und unterscheidet zwischen der Leerprobe und den Proben, die Diprophyllin enthalten. Dabei ist erkennbar, dass es nicht zur Unterscheidung zwischen X_{NG} und X_{BG} aufgrund der geringen Unterschiede bezüglich der Diprophyllinmenge kommt.

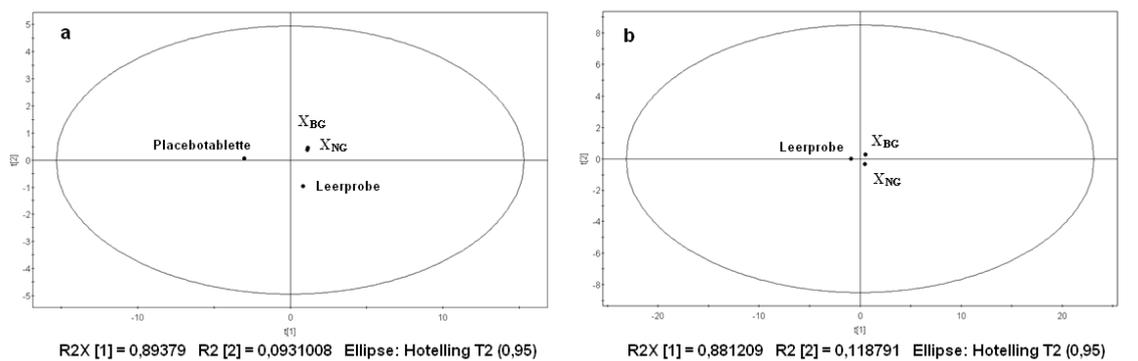


Abbildung 3-11: Diagramm der Hauptkomponentenanalyse (a) mit und (b) ohne Placebotablette im Vergleich mit der Leerprobe und den mit Diprophyllin gecoateten Tabletten

Damit besteht der größte Unterschied zwischen der unbehandelten Placebotablette und den gecoateten Tabletten. Als zweiter Faktor spielt die Anwesenheit von Diprophyllin eine Rolle. Wenn man bei der PCA die Placebotablette ausschließt (Abbildung 3-11 (b)), unterscheidet die erste Hauptkomponente zwischen der Leerprobe und den Proben, die Diprophyllin enthalten, und erklärt 88,1% der Varianz in den X-Daten. Die zweite Hauptkomponente erklärt 11,9% der Varianz in den X-Daten und unterscheidet zwischen X_{NG} und X_{BG} aufgrund der unterschiedlichen Diprophyllinmenge. Die erhaltenen Ergebnisse der MCR und PCA zeigen, dass das zu bestimmende Diprophyllin ohne Störung durch die anderen Komponenten in der Probe erfasst werden kann. Im Anschluss wurde durch Vermessungen von Leerwerten ($n=10$) mit der Ramanspektroskopie die Diprophyllinmenge bestimmt (3.1.4.5). Im Idealfall sollte die Methode 0 mg Diprophyllin vorhersagen, aber es kam im Durchschnitt zu einer Vorhersage von 0,2 mg Diprophyllin. Die vorherigen Ergebnisse zeigen, dass der größte Teil

der Varianz in den X-Daten durch die erste Hauptkomponente erklärt wird, die mit der Diprophyllinmenge im Zusammenhang steht. Aber auch die anderen Komponenten der Sprühformulierung (HPMC, PEG 1500) müssen in die Überlegungen mit einbezogen werden. Ihr Anteil steigt mit fortschreitendem Prozess und übt somit einen Einfluss auf das Modell aus. Die unbehandelten Placebotabletten wurden bei der Modellerstellung als Nullwert genommen. Ihr Ramanspektrum unterscheidet sich von dem der Leerprobe und führt zu kleinen Ungenauigkeiten bei der Bestimmung der Diprophyllinmenge.

3.1.4.3 Richtigkeit

Die Richtigkeit ist ein Maß für die Abweichung des Messwertes vom richtigen Wert aufgrund eines systematischen Fehlers. Grundvoraussetzung für die Richtigkeit ist das Fehlen eines systematischen Fehlers, die Spezifität (vgl. 3.1.4.2 und 6.1.6.2) und eine Wiederfindungsrate von 100% [110,111]. Eine Abweichung von 100% bei der Wiederfindungsrate ist zulässig, wenn die Abweichung konstant und damit rechnerisch korrigierbar ist.

Bei der Referenzmethode UV-Spektroskopie wurde die Richtigkeit anhand der Wiederfindungsrate und der Untersuchung auf additive ($a \neq 0$; Achsenabschnitt) oder multiplikative ($b \neq 1$; Steigung) systematische Fehler überprüft. Zusätzlich wurde die Referenzmethode anhand eines unabhängigen Validierungssets überprüft (vgl. 6.1.6.3). Die Wiederfindungsrate wurde mit Hilfe der Kalibrierlösung K (18,1 mg/500ml Diprophyllin), der Probelösung P (7,8 mg/500ml Diprophyllin) und entionisiertem Wasser als Lösungsmittel überprüft (vgl. 6.1.6.3). Dabei wurden jeweils zu gleichen Anteilen die Probe- mit der Kalibrierlösung (A), die Probelösung mit dem Lösungsmittel (B) und die Kalibrierlösung mit dem Lösungsmittel (C) gemischt [110,111], und der Gehalt an Diprophyllin mittels UV-Spektroskopie bestimmt (Tabelle 7-1, vgl. Kapitel 7). Anhand der Gl. 6-1 (vgl. 6.1.6.3) berechnet sich eine Wiederfindungsrate von 100,05%. Dessen 95% Konfidenzintervall von $100,05\% \pm 0,12\%$ bestätigt, dass die geforderte Wiederfindungsrate von 100% erreicht wurde. Die Prüfung auf additive ($a \neq 0$; Achsenabschnitt) und multiplikative ($b \neq 1$; Steigung) systematische Fehler erfolgte mittels indirekter Regression (vgl. 6.1.6.3). Die Ergebnisse sind in Tabelle 3-2 aufgeführt, in der die jeweiligen UV-Absorptionen und die sich daraus ergebenden Diprophyllinkonzentrationen aufgelistet sind.

Tabelle 3-2: Ergebnisse für die Prüfung auf systematische Fehler (n=3; Mw \pm Stabw)

	Diprophyllin [mg/500ml]	UV-Absorption [$\lambda=273$ nm]
Probelösung	5,0 \pm 0,01	0,366 \pm 0,001
p₁	2,5 \pm 0,01	0,185 \pm 0,001
p₂	5,0 \pm 0,01	0,367 \pm 0,001
p₃	7,5 \pm 0,01	0,547 \pm 0,001

Anhand der Gl. 6-2 bzw. Gl. 6-3 (vgl. 6.1.6.3) wurden der Achsenabschnitt $a=0,05$ und die Steigung $b=0,99$ berechnet. Die berechneten Prüfwerte für den Achsenabschnitt $t_a=3,7$ (Gl. 6-4; vgl. 6.1.6.3) bzw. für die Steigung $t_b=3,17$ (Gl. 6-5; vgl. 6.1.6.3) sind kleiner als der t-Tabellenwert $=4,3$ ($t_{a=0,05; f=n-1}$) und zeigen, dass der Achsenabschnitt ($a=0,05$) sich nicht signifikant von null bzw. die Steigung ($b=0,99$) sich nicht signifikant von eins unterscheidet. Schließlich wurde die Richtigkeit der UV-Referenzmethode anhand der Vorhersage der Diprophyllinkonzentration eines Validierungssets überprüft. In Tabelle 3-3 sind die mit der Messung durch die UV-Spektroskopie vorhergesagten Diprophyllinkonzentrationen mit dem nach Gl. 6-6 (vgl. 6.1.6.3) berechneten 95% Vertrauensbereich (VB (X)) aufgeführt [112]. Dabei gibt der berechnete 95% Vertrauensbereich den Bereich an, innerhalb dessen das Analysenergebnis mit einem durch den Tabellenwert $t_{f_1; P}$ ($f_1=N-2$; $P=95\%$) der t-Verteilung gegebenen Vertrauensniveau (P) zu erwarten ist. Die in der Probe enthaltene Diprophyllinkonzentration liegt im 95 % Vertrauensbereich der mit der UV-Spektroskopie vorhergesagten Diprophyllinkonzentration und bestätigt die Richtigkeit der Methode.

Tabelle 3-3: Gehaltsbestimmung Diprophyllin des Validierungssets (n=3; Mw)

Probe	Referenzwert [mg/500ml]	Vorhersage [mg/500ml]	\pm VB (X)
V1	6,80	6,84	0,07
V2	13,20	13,14	0,08
V3	16,60	16,52	0,09
V4	3,50	3,43	0,08

Für die Richtigkeit der PAT-Methode wurden die durch die Ramanspektroskopie mit den durch die Referenzmethode UV-Spektroskopie erhaltenen Analyseergebnissen verglichen, indem die Standardabweichung der Residuen (engl. Standard Error (SE)) berechnet wurde [102-104]. Die SE wurde für den Probensatz der Kalibrierung K (Standard Error of Calibration (SEC)) und der Validierung V₁ (Standard Error of Prediction (SEP)) berechnet. Zusätzlich wurde die SEP auch für einen Testsatz einer unabhängigen Charge V₂ berechnet. Als weitere Maßzahl zur Beurteilung der Richtigkeit wurde der systematische Fehler (BIAS) berechnet, der dem Mittelwert aller Residuen entspricht (Gl. 6-7, vgl. 6.1.6.3). Bei der Berechnung der SE wird dieser BIAS vorher abgezogen (Gl. 6-8, vgl. 6.1.6.3), der bei einer Kalibrierung möglichst null sein soll, um systematische Fehler auszuschließen [75]. Daher wird sich aufgrund der Berechnung die SEC (Gl. 6-8) vom mittleren Fehler RMSEC (Gl. 3-1) nur wegen des unterschiedlichen Nenners unterscheiden. Bei der Validierung kann es anders aussehen, wo sich die SEP und der RMSEP aufgrund des auftretenden BIAS stärker unterscheiden können.

Tabelle 3-4: Überprüfung des Probensatzes der Kalibrierung K (n=52), der Validierung V₁ (n=24) und eines Testsatzes einer unabhängigen Charge V₂ (n=36)

	K	V ₁	V ₂
RMSEC [mg]	0,30	-	-
RMSEP [mg]	-	0,26	0,45
SEC [mg]	0,29	-	-
SEP [mg]	-	0,29	0,26
BIAS [mg]	-0,00001	-0,07	0,37

Anhand der in Tabelle 3-4 aufgeführten kleinen berechneten Werte der Fehlergrößen RMSEC und RMSEP für den Probensatz der Kalibrierung K bzw. der Validierung V₁ erkennt man die gute Qualität des Modells (vgl. 3.1.3). Bei beiden ist der BIAS nahezu null, somit unterscheiden sich RMSEC/SEC bzw. RMSEP/SEP nicht stark voneinander. Aber die Überprüfung des erstellten Modells anhand eines zweiten Validierungssets V₂ einer unabhängigen Charge zeigt ein Auftreten eines systematischen Fehlers von 0,37 mg, der sich gegenüber dem BIAS von K und V₁ merklich vergrößert hat. Dadurch ergab sich im Vergleich mit den anderen Werten mit 0,45 mg ein größerer mittlerer Fehler (RMSEP). Im Gegensatz dazu blieb die ermittelte SEP von 0,26 mg fast unverändert gegenüber den Werten von K und V₁ aufgrund der in der Berechnung von SE mit einbezogenen BIAS. Im Vergleich zum Probensatz der Kalibrierung K und der Validierung V₁ stammt der Probensatz von V₂ von einer unabhängigen Charge, die 1 Monat später gecoatet wurde. Mit dem in Tabelle 3-4 aufgeführten RMSEP für V₂ erkennt man, dass die Vorhersage der aufgetragenen Diprophyllinmenge noch möglich ist, aber die Vorhersage sich aufgrund des auftretenden systematischen Fehlers verschlechtert hat.

Die spektralen Werte (Raman) müssen sich verändert haben im Vergleich zu der Messung bei der Modellerstellung, was zur schlechteren Vorhersagegenauigkeit führt. Eine wichtige Einflussquelle sind Veränderungen am Gerät selber wie die Variabilität der Intensität des Anregungslasers und Alterung der Anregerquelle [75,81]. Der Einsatz von einem externen oder internen Standard ist geeignet, um den Einfluss der Intensitätsschwankungen des Lasers auf die Vorhersagegenauigkeit des Modells zu minimieren. Im Falle eines internen Standards eignet sich zum Beispiel eine Bande eines in der Probe vorhandenen Hilfsstoffes, wenn er nicht mit der Bande des Analyten überlappt bzw. ein ausreichendes Signal ergibt. Bei der vorliegenden Arbeit ist es nicht möglich, da das Signal der Placebotablette während des Coatingverlaufs durch den aufgetragenen Filmüberzug abgeschwächt wird und somit nicht konstant bleibt. Weiterhin geben die anderen Hilfsstoffe in der Sprühformulierung kein geeignetes Ramansignal. Kim [62] zeigte einen geeigneten Ansatz, um die Problematik der Intensitätsschwankungen des Anregungslasers zu lösen, indem er einen Film aus Isobutylanhydrid als externen Standard für die offline Messung verwendete. Der externe

Standard wurde dabei in einem definierten Messabstand vor der zu vermessenden Tablette befestigt und somit bei jeder Messung miterfasst.

Die Ergebnisse in Tabelle 3-4 zeigen die Vorhersagegenauigkeit und bestätigen die Richtigkeit der Ramanmethode. Aber um zu gewährleisten, dass die Methode bei Anwendung über einen längeren Zeitraum für den beabsichtigten Gebrauch geeignet ist, ist neben der regelmäßigen Durchführungsqualifizierung (vgl. 6.1.5.3) eine kontinuierliche Überprüfung des erstellten Modells notwendig.

3.1.4.4 Linearität

Die Linearität einer Methode ist für einen bestimmten Konzentrationsbereich gegeben, wenn das Messsignal direkt proportional zu der Analytkonzentration in der Probe ist. Wichtig ist, dass die Überprüfung der Linearität mit unterschiedlichen Analytkonzentrationen in der vorliegenden Matrix durchgeführt wird. Erfolgt die Überprüfung mit Proben, die nur den reinen Analyt in unterschiedlichen Konzentrationen enthalten, wird nur die Linearität des Gerätes (Detektors) bestimmt [110]. Die Linearität der Methode ist meist kleiner als die des Detektorsystems und entspricht nur dieser, wenn die Matrix und die Probenvorbereitung keine systematischen Fehler verursachen.

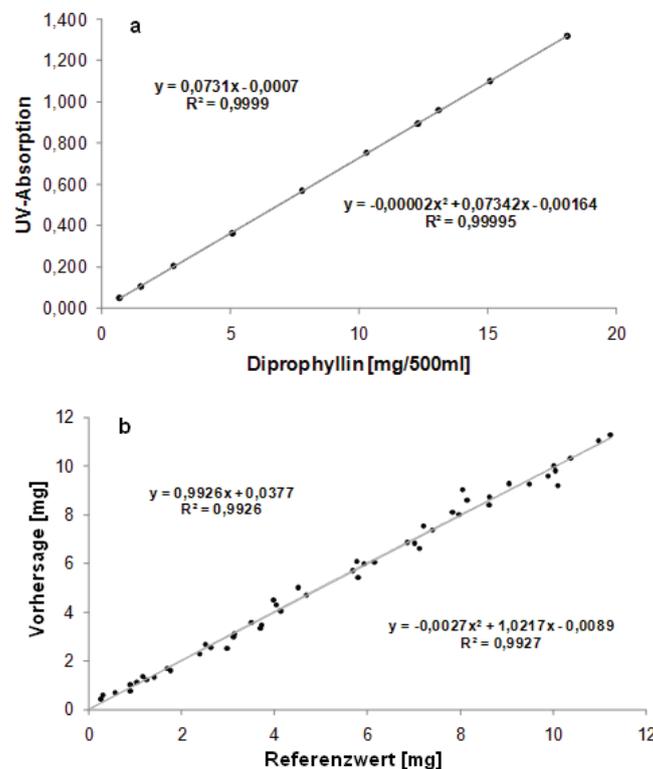


Abbildung 3-12: Darstellung der Kalibriergeraden der (a) Referenzmethode und (b) des erstellten PLS-Modells zur Überprüfung der Linearität

Die Linearität wurde für die Referenzmethode UV-Spektroskopie und die PAT-Methode Ramanspektroskopie anhand einer visuellen Kontrolle, der linearen Regression und dem in der DIN Norm beschriebenen F-Test nach Mandel [112] überprüft. Dabei wurden für die UV-Spektroskopie der Probenansatz der Kalibrierung und für die Ramanmethode der Probenansatz zur Erstellung des Modells für die Untersuchung verwendet. Abbildung 3-12 zeigt die Kalibriergerade der Referenzmethode UV-Spektroskopie (a) und des erstellten PLS-Modells (b), die beide keine Anzeichen zeigen, dass kein linearer Zusammenhang besteht. Tabelle 3-5 zeigt die Ergebnisse der von der ICH Guideline Q2 geforderten Statistiken bei Auswertung der Linearität mit Hilfe der linearen Regression [100,101].

Tabelle 3-5: Nach ICH Guideline geforderte Statistiken für die Untersuchung der Linearität durch lineare Regression

	Referenzmethode	Ramanmethode
Bestimmtheitsmaß R^2	0,9999	0,9926
y-Achsenabschnitt a	-0,0007	0,0377
Steigung b	0,0731	0,9926
Summe der Abweichungsquadrate RSS	0,48	4,38

Um einen systematischen Fehler ausschließen zu können, sollte idealerweise der y-Achsenabschnitt a den Wert null und die Steigung b den Wert eins betragen. Für die Ramanmethode wurde mit Hilfe der Gl. 6-10 und 6-11 (vgl. 6.1.6.4) das 95% Konfidenzintervall für die Steigung b (0,989 bis 1,016) und für den y-Achsenabschnitt a (-0,111 bis 0,187) berechnet. Die berechneten 95% Konfidenzintervalle zeigen, dass sich die Steigung b nicht signifikant von eins und der y-Achsenabschnitt a nicht signifikant von null unterscheiden, wodurch ein systematischer Fehler ausgeschlossen werden kann. Für die Referenzmethode UV-Spektroskopie wurde bereits in Kapitel 3.1.4.3 bzw. 6.1.6.3 auf systematische Fehler geprüft.

Die mit Hilfe von Gl. 6-9 (vgl. 6.1.6.4) berechnete Summe der Abweichungsquadrate (engl. Residual Sum of Squares (RSS)) gibt die Genauigkeit der angenäherten Y-Werte durch die Regressionsfunktion an und sollte möglichst einen kleinen Wert annehmen. Um zwei verschiedene Modelle bzw. Kalibrierungen besser miteinander vergleichen zu können, kann man ausgehend von RSS den mittleren Fehler (vgl. Gl. 3-1) oder den Standardfehler der Residuen berechnen (vgl. Gl. 6-8), bei denen die Probenanzahl n in der Berechnung mit eingeht. Bei der Referenzmethode UV-Spektroskopie erhält man mit Hilfe der Gl. 3-1 einen RMSEC von 0,22 mg. Beim Vergleich mit dem berechneten RMSEC von 0,3 mg (vgl. 3.1.4.3) für die Ramanmethode erkennt man, dass die Genauigkeit der angenäherten Y-Werte durch die multivariate (PLS-Modell der Ramanmethode) und die lineare (UV-Spektroskopie) Regressionsfunktion gegeben ist. Tabelle 3-6 zeigt die nach Gl. 6-13 (vgl. 6.1.6.4) berechnete

Reststandardabweichung S_{y1} der linearen Kalibrierfunktion und die nach Gl. 6-14 (vgl. 6.1.6.4) berechnete Reststandardabweichung S_{y2} der quadratischen Kalibrierfunktion für die Referenzmethode UV-Spektroskopie und die Ramanmethode. Der mit Hilfe der Gl. 6-16 (vgl. 6.1.6.4) für den in der DIN Norm 38402 Teil 51 beschriebenen Test nach Mandel [112] berechnete Prüfwert (PW) zeigt sowohl für die UV-Spektroskopie ($0,31 < 12,25$) als auch für die Ramanmethode ($0,41 < 7,20$), dass die Verringerung der Restvarianz, die sich aufgrund der Wahl eines Regressionsmodells höherer Ordnung gegenüber dem Modell 1. Ordnung ergibt, nicht signifikant ist.

Tabelle 3-6: Ermittelte Reststandardabweichungen der Referenzmethode UV-Spektroskopie und der PAT-Methode Ramanspektroskopie

	Reststandardabweichung	
	UV-Spektroskopie	Ramanmethode
Lineare Funktion (S_{y1})	0,003	0,295
Quadratische Funktion (S_{y2})	0,004	0,296

Die Ergebnisse der visuellen Kontrolle, der linearen Regression und des F-Tests nach Mandel bestätigen, dass die Kalibrierfunktion der UV-Spektroskopie und der Ramanmethode in dem untersuchten Arbeitsbereich als linear angesehen werden können.

3.1.4.5 Nachweis- und Bestimmungsgrenze

Die Nachweisgrenze (X_{NG}) ist die kleinste Konzentration (Menge) des Analyten in der Probe, die qualitativ noch erfasst werden kann. Die Bestimmungsgrenze (X_{BG}) hingegen ist die kleinste Konzentration (Menge) des Analyten in der Probe, die mit gegebener Präzision und Richtigkeit quantitativ bestimmt werden kann.

Sowohl für die Referenzmethode UV-Spektroskopie als auch für die PAT-Methode Ramanspektroskopie wurden die Nachweis- und Bestimmungsgrenze (X_{NG} und X_{BG}) anhand der in DIN 32645 [113] beschriebenen „Direkten Methode“ (Leerwertmethode) bestimmt (vgl. 6.1.6.5). Zum Vergleich wurden die X_{NG} und X_{BG} zusätzlich nach der in der ICH Guideline Q2 beschriebenen Methode berechnet, die auf der Steigung b der Kalibrierfunktion und der Standardabweichung der ermittelten Messwerte der Leerprobe basiert (Gl. 6-20 und Gl. 6-21; vgl. 6.1.6.5). Voraussetzung für die Berechnung der X_{NG} und X_{BG} nach der Leerwertmethode ist die Homogenität der Varianzen zwischen den Messwerten der Leerprobe und den Messwerten einer Analysenprobe mit dem Gehalt im Bereich der Bestimmungsgrenze (vgl. 6.1.6.5). Die Homogenität der Varianzen war sowohl für die Referenzmethode als auch für die Ramanmethode gegeben (Tabelle 7-2; vgl. Kapitel 7), womit die Berechnung der X_{NG} und X_{BG} nach der Leerwertmethode erfolgen kann. Der für die Berechnung von X_{NG} und X_{BG} erforderliche zu ermittelnde kritische Wert y_k ergab auf

dem Signifikanzniveau $\alpha=0,01$ für die Referenzmethode UV-Spektroskopie $y_k=0,007$. Dies bedeutet, dass beim Überschreiten einer UV-Absorption von 0,007 davon ausgegangen werden kann, dass der Gehalt des Diprophyllins in der vorliegenden Analysenprobe größer ist als derjenige in der Leerprobe. Bei einem Signifikanzniveau $\alpha=0,05$ erniedrigt sich y_k entsprechend auf 0,005. Für die Ramanmethode wurde ein $y_k(\alpha=0,01)$ von 0,43 mg Diprophyllin bzw. ein $y_k(\alpha=0,05)$ von 0,36 mg Diprophyllin ermittelt. In der Tabelle 3-7 sind die für die Referenzmethode UV-Spektroskopie und die Ramanmethode errechneten X_{NG} und X_{BG} für die Irrtumswahrscheinlichkeiten $\alpha=0,01$ und $\alpha=0,05$ aufgelistet. Zusätzlich wurden mit Hilfe der in DIN 32645 [113] aufgelisteten Faktoren $\kappa_u=0,69$ bzw. $\kappa_o=1,83$ ($\alpha=0,05$; $f=n-1$) die jeweiligen 95% Konfidenzintervalle (95% KI) berechnet.

Tabelle 3-7: Ermittelte X_{NG} und X_{BG} und deren 95% KI nach der Leerwertmethode

α	Referenzmethode UV-Spektroskopie [mg/500ml Diprophyllin]				Ramanmethode [mg Diprophyllin]			
	X_{NG}	95% KI	X_{BG}	95% KI	X_{NG}	95% KI	X_{BG}	95% KI
0,01	0,05	0,04-0,10	0,21	0,14-0,36	0,22	0,14-0,40	0,79	0,55-1,44
0,05	0,04	0,03-0,07	0,14	0,10-0,26	0,14	0,10-0,26	0,54	0,37-0,99

Wie aufgrund der Natur des Raman-Effektes (vgl. 1.4) zu erwarten ist, erkennt man anhand der berechneten X_{NG} und X_{BG} , dass die Ramanmethode der Referenzmethode UV-Spektroskopie unterlegen ist. Die nach der ICH Guideline Q2 berechneten Werte $X_{NG}=0,06$ mg/500ml bzw. $X_{BG}=0,18$ mg/500ml Diprophyllin (UV-Spektroskopie) und $X_{NG}=0,24$ mg bzw. $X_{BG}=0,74$ mg Diprophyllin (Ramanmethode) gleichen den nach der Leerwertmethode auf dem Signifikanzniveau $\alpha=0,01$ berechneten Werten. Anhand der berechneten X_{NG} und X_{BG} bzw. deren 95% Konfidenzintervall kann man abschätzen, ab welcher aufgetragenen Wirkstoffmenge der Coatingprozess durch die inline Messungen verfolgt (NG) bzw. die aufgetragene Wirkstoffmenge (BG) quantitativ bestimmt werden kann (vgl. 3.1.5).

3.1.4.6 Präzision

3.1.4.6.1 Einleitung

Unter Präzision versteht man die Übereinstimmung unabhängiger Analyseergebnisse untereinander bzw. das Maß für die Streuung von Analyseergebnissen. Um die Streuung von erhaltenen Analyseergebnissen abschätzen zu können, erfolgte die Überprüfung der Präzision der Methoden, die in Form des Variationskoeffizienten (VK [%]) ausgedrückt wurde. Dabei wurden sowohl für die Referenzmethode UV-Spektroskopie als auch für die Ramanmethode die Wiederholungs- (vgl. 3.1.4.6.2 bzw. 6.1.6.6.2) und die Vergleichspräzision (vgl. 3.1.4.6.3 bzw. 6.1.6.6.3) untersucht.

3.1.4.6.2 Wiederholungspräzision

Die Wiederholungspräzision gibt die Präzision unter Wiederholbedingungen an, bei der voneinander unabhängige Ergebnisse in kurzen Zeitabständen mit demselben Verfahren, identischen Objekten und Geräten im selben Labor und von demselben Mitarbeiter erhalten werden (Vgl. Kapitel 6.1.6.6.2).

Die Ergebnisse in Tabelle 3-8 zeigen, dass die Wiederholungspräzision für die Referenzmethode UV-Spektroskopie für den untersuchten Bereich gegeben ist. Es wurde für alle Proben ein VK von $< 1\%$ ermittelt, der die geringe Streuung der Analysenergebnisse unter Wiederholungsbedingungen zeigt. Weiterhin unterschieden sich die Varianzen zwischen den Messwerten der Proben nicht signifikant voneinander.

Tabelle 3-8: Ermittelter Diprophyllingehalt durch die UV-Spektroskopie im Rahmen der Untersuchung der Wiederholungspräzision (n=3)

Probe	Diprophyllingehalt Mw [mg/500ml]	Stabw [mg/500ml]	VK [%]
A	2,74	0,01	0,29
B	4,94	0,01	0,16
C	18,08	0,01	0,04

Aufgrund der Variabilität der Intensität des Anregungslasers (vgl. 3.1.4.3) und die nach USP 33<1120> [105] erlaubte Abweichung von max. 10 % der integrierten Flächen der normierten Banden bei der Überprüfung der Intensitätsskala des Detektors wurde für die Ramanmethode ein VK von $\leq 10\%$ als akzeptabler Wert für die Präzision definiert. Hier unterschieden sich die Varianzen zwischen den Messwerten der Proben ebenfalls nicht signifikant voneinander, womit die Streuung der erhaltenen Analysenergebnisse im untersuchten Bereich unter Wiederholungsbedingungen unabhängig von der Diprophyllinmenge ist (vgl. Tabelle 3-9). Aber bei ansteigender Diprophyllinmenge sinkt der VK von 7,5% (A) auf 1% (E), was mit dem in der Literatur [81] beschriebenen statistischen Rauschen erklärt werden kann (vgl. 3.1.4.6.3). Tabelle 3-9 zeigt, dass die Wiederholungspräzision für die sich durch die Ramanmethode ergebenden Messwerte gegeben ist und der akzeptable Wert für die Präzision von 10% erreicht wird.

Tabelle 3-9: Durch die Ramanmethode ermittelte Diprophyllinmenge im Rahmen der Untersuchung der Wiederholungspräzision (n=6)

Probe	Mw Diprophyllin [mg]	Stabw [mg]	VK [%]	95% KI	UV-Referenzwert [mg]
A	0,95	0,07	7,48	$\pm 0,06$	0,96
B	2,11	0,10	4,69	$\pm 0,08$	2,07
C	3,66	0,18	5,00	$\pm 0,15$	3,60
D	7,44	0,08	1,11	$\pm 0,07$	7,40
E	9,86	0,10	0,96	$\pm 0,08$	9,90

Weiterhin zeigten die mit der Ramanmethode bestimmten Diprophyllinmengen und das zugehörige berechnete 95% Konfidenzintervall (95% KI) keinen signifikanten Unterschied zu dem mit der UV-Spektroskopie ermittelten Referenzwert.

3.1.4.6.3 Vergleichspräzision

Die Vergleichspräzision gibt die Präzision unter Vergleichsbedingungen an, bei der voneinander unabhängige Ergebnisse am identischen Untersuchungsobjekt, aber durch verschiedene Mitarbeiter, an verschiedenen Tagen oder verschiedenen Geräten erhalten werden (vgl. Kapitel 6.1.6.6.3).

Für die Referenzmethode sind die Ergebnisse der Vergleichspräzision in Tabelle 3-10 aufgeführt. Erwartungsgemäß ergaben sich höhere VK im Vergleich zu den Versuchen bei der Wiederholungspräzision (Tabelle 3-8). Dennoch liegt der ermittelte VK unter 1%, was zeigt, dass die Vergleichspräzision für die Referenzmethode UV-Spektroskopie für den untersuchten Bereich gegeben ist. Desweiteren unterscheiden sich die Varianzen zwischen den Messwerten der Proben auch bei der Messung an sechs unterschiedlichen Tagen nicht signifikant voneinander.

Tabelle 3-10: Durch die UV-Spektroskopie ermittelter Diprophyllingehalt im Rahmen der Untersuchung der Vergleichspräzision (n=18)

Probe	Diprophyllingehalt Mw [mg/500ml]	Stabw [mg/500ml]	VK [%]
A	2,73	0,02	0,70
B	4,97	0,03	0,66
C	18,01	0,03	0,18

Für die Ramanmethode erkennt man anhand des höheren erhaltenen VK (Tabelle 3-11), dass die Platzierung der Probe gegenüber dem Messfeld der Ramansonde einen Einfluss auf das Messergebnis ausübt. Im Vergleich zu den erhaltenen Werten unter Wiederholungsbedingungen (Tabelle 3-9) hat sich mit Ausnahme der Probe C der VK erhöht, und der akzeptable Wert von 10% wird erst ab 2 mg Diprophyllin (Probe B) erreicht.

Tabelle 3-11: Durch die Ramanmethode ermittelte Diprophyllinmenge bei jeweiliger neuer Platzierung der Probe vor jeder Messung (n=6)

Probe	Mw Diprophyllin [mg]	Stabw [mg]	VK [%]	95% KI	UV-Referenzwert [mg]
A	1,05	0,17	16,18	± 0,14	0,96
B	2,12	0,16	7,66	± 0,13	2,07
C	3,67	0,11	3,05	± 0,09	3,60
D	7,35	0,14	1,96	± 0,12	7,40
E	10,05	0,18	1,82	± 0,15	9,90

Dennoch sind die erhaltenen Messergebnisse der jeweiligen Proben bei der Wiederholungspräzision (Tabelle 3-9) und bei der Messung mit jeweiliger neuer Platzierung der Probe vor jeder Messung (Tabelle 3-11) miteinander vergleichbar. Weiterhin

unterscheiden sich auch hier die Varianzen zwischen den Messwerten der entsprechenden Proben nicht signifikant voneinander. Die ermittelten Diprophyllinmengen und das zugehörige berechnete 95% Konfidenzintervall zeigen keinen signifikanten Unterschied zu dem bei der Wiederholungspräzision (Tabelle 3-9) bzw. zu dem mit der UV-Spektroskopie ermittelten Referenzwert. In der Literatur [59,61] wurde bereits gezeigt, dass aufgrund des 6 mm Laserspots der P^hAT-Sonde eine große Oberfläche der Probe erfasst wird. Damit wird die Reproduzierbarkeit der Messungen erhöht, und die Anfälligkeit gegenüber Veränderungen der Probenplatzierung gegenüber dem Messfeld der Sonde reduziert.

Tabelle 3-12: Durch die Ramanmethode ermittelte Diprophyllinmenge der beiden Analysten an 6 unterschiedlichen Tagen (n=18)

1. Analyst	Mw Diprophyllin [mg]	Stabw [mg]	VK [%]	95% KI	UV-Referenzwert [mg]
A	0,90	0,21	23,13	± 0,07	0,96
B	2,06	0,13	6,27	± 0,04	2,07
C	3,55	0,17	4,69	± 0,05	3,60
D	7,36	0,18	2,46	± 0,06	7,40
E	9,85	0,16	1,65	± 0,05	9,90
2. Analyst	Mw Diprophyllin [mg]	Stabw [mg]	VK [%]	95% KI	UV-Referenzwert [mg]
A	0,91	0,25	27,63	± 0,08	0,96
B	2,21	0,14	6,27	± 0,05	2,07
C	3,62	0,19	5,15	± 0,06	3,60
D	7,44	0,26	3,52	± 0,09	7,40
E	9,90	0,14	1,41	± 0,05	9,90

Tabelle 3-12 zeigt die Ergebnisse der Vergleichspräzision, die durch zwei Analysten an sechs unterschiedlichen Tagen erhalten wurden. Die bei der jeweiligen Probe im Mittel (n=18) erhaltene Diprophyllinmenge und das berechnete 95% Konfidenzintervall zeigen bis auf die Probe B bei dem 2. Analysten keinen signifikanten Unterschied zu dem mit der UV-Spektroskopie ermittelten Referenzwert. Die erhaltenen VK sind im Vergleich zu denen der vorherigen Versuche (Tabelle 3-9 und Tabelle 3-11) größer, dabei ist aber zu beachten, dass die Streuung der Analysenergebnisse innerhalb eines Tages der der vorherigen Versuche entspricht. Die Unterschiede ergaben sich durch die an den sechs verschiedenen Tagen erhaltenen Ergebnisse der jeweiligen Probe. Die mit der UV-Spektroskopie ermittelte Diprophyllinmenge der jeweiligen Probe wurde als Referenzwert (100% Wert) genommen. Beim Vergleich mit den an den sechs unterschiedlichen Tagen erhaltenen Ergebnissen erkennt man, dass es zu Abweichungen von bis zu 10% kommt (Tabelle 3-13). Eine Ausnahme bildet die Probe A, bei der es teilweise zu größeren Abweichungen als 10% kommt. Die Probe A enthält ungefähr 1 mg Diprophyllin, was im 95% Konfidenzbereich der ermittelten Bestimmungsgrenze ($\alpha=0,01$) der Ramanmethode liegt (Tabelle 3-7). Bei den nachfolgenden Proben steigt die Diprophyllinmenge auf 9,9 mg an (Probe E). Analog zu den vorherigen

Ergebnissen (Tabelle 3-9 und Tabelle 3-11) nehmen der VK (Tabelle 3-12) und die Abweichung vom Referenzwert (Tabelle 3-13) mit zunehmender Diprophyllinmenge ab.

Tabelle 3-13: Erhaltene Werte (%) der beiden Analysten im Vergleich zum mit der UV-Spektroskopie ermittelten Referenzwert (n=6; Mw)

1. Analyst	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag
A	77,27	63,37	102,33	98,94	126,36	95,47
B	91,63	91,87	104,78	101,97	102,63	105,13
C	91,84	94,43	98,70	101,79	104,20	100,13
D	94,80	101,17	99,30	100,42	101,52	99,24
E	97,09	99,16	102,13	99,60	100,20	99,06
2. Analyst	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag
A	70,21	66,62	105,26	85,94	107,63	136,24
B	94,93	110,59	110,67	110,80	102,26	110,88
C	92,66	105,77	105,56	97,63	98,67	103,36
D	94,45	103,27	103,51	98,40	100,86	102,69
E	100,17	100,17	100,51	102,08	97,92	99,05

Dies kann man auf das statistische Rauschen (engl. Random noise) zurückführen, das sich aus dem zufälligen Fehler (engl. Random error) und dem statistischen Fehler (engl. Shot noise bzw. Statistical noise) zusammensetzt [81]. Bei der Aufnahme von zwei Ramanspektren von derselben Probe und der Annahme, dass es zu keiner Veränderung am Gerät und der Probe während der Messung kommt, entsprechen die erhaltenen Unterschiede der beiden Spektren dem zufälligen Fehler, der mit jeder Messung auftreten kann. Die zufälligen Fehler können anhand der in Kapitel 6.1.5.1 besprochenen kosmischen Strahlung und dem Dunkelstrom herbeigeführt werden. Der statistische Fehler entspricht der Standardabweichung der erhaltenen Intensität des Ramansignals bei der gegebenen Wellenzahl, die in einer Quadratwurzelbeziehung zur Gesamtintensität steht. Bei einer Gesamtintensität bzw. einer Anzahl n gemessener Photonen ergibt sich somit annähernd ein statistischer Fehler von $n^{1/2}$, der oft in Form vom Signal-Rausch Verhältnis oder als relativer Fehler angegeben wird. In Konsequenz wird sich der Wert des statistischen Fehlers mit steigender erhaltener Gesamtintensität erhöhen, aber der relative Fehler wird sich aufgrund der Quadratwurzelbeziehung erniedrigen. Übertragen auf die vorliegende Arbeit erniedrigt sich der relative Fehler bei Proben, die eine höhere Diprophyllinmenge enthalten und somit zu einem stärkeren Ramansignal führen. Dies wird anhand der in Tabelle 3-12 aufgeführten Ergebnisse bestätigt. Man kann deutlich sehen, dass bei der Probe B der VK signifikant abfällt im Vergleich zur Probe A, und dass die Abweichungen vom Referenzwert mit zunehmender Diprophyllinmenge immer mehr abnehmen (Tabelle 3-13). Damit verbessert sich die Präzision mit steigender aufgetragener Diprophyllinmenge und verbessert die Vorhersage am Ende des Prozesses, wo die Information der aufgetragenen Menge am wichtigsten ist. Weiterhin ist die im Kapitel 3.1.4.3 beschriebene Intensitätsschwankung des Anregungslasers

ein kritischer Faktor. In Übereinstimmung mit der USP 33 wurde die Intensitätsskala des Detektors für den Wellenzahlbereich 1200-1400 cm^{-1} an den sechs Messtagen mit Cyclohexan als Referenzmaterial überprüft (vgl. 6.1.5.3 und 6.1.6.6.3). Die sich ergebenden Schwankungen der integrierten Flächen der Banden 1266,4 und 1444,4 cm^{-1} an den unterschiedlichen Tagen waren immer kleiner als 10% (Tabelle 6-2; vgl. 6.1.6.6.3) und entsprechen damit den Anforderungen. Dennoch beeinflussen die an den unterschiedlichen Tagen auftretenden Intensitätsschwankungen der Anregerquelle die Präzision der Analyseergebnisse. Weiterhin hat auch die jeweilige neue Platzierung der Probe vor der Messung von den beiden Analytisten und an den unterschiedlichen Tagen einen Einfluss auf die Vergleichspräzision.

3.1.4.7 Varianzhomogenität

Varianzhomogenität besteht, wenn die Wiederholungsstandardabweichung unabhängig vom Gehalt der zu analysierenden Probe und somit konstant innerhalb des Arbeitsbereiches ist.

Die in DIN Norm 38402 [112] geforderte Varianzhomogenität wurde für die Referenzmethode und die Ramanmethode (vgl. 6.1.6.7) überprüft. Diese ist gefordert, da sonst Verfahrenskenndaten wie die Reststandardabweichung S_y (vgl. Gl 6-13), die Verfahrensstandardabweichung S_{X0} oder der Vertrauensbereich $VB(X)$ der Kalibrierung ihre allgemeine Gültigkeit verlieren [114]. Die Prüfung auf Varianzhomogenität ergab sowohl bei der Referenzmethode UV-Spektroskopie als auch bei der Ramanmethode keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Varianzen zwischen den Messwerten der unteren und oberen Grenze des Arbeitsbereiches (Tabelle 7-3; vgl. Kapitel 7).

3.1.4.8 Arbeitsbereich

Bei der Entwicklung einer analytischen Methode ist es notwendig, den Arbeitsbereich (Gültigkeitsbereich) zu bestimmen, für den die Methode angewendet werden soll. Der Arbeitsbereich (Gültigkeitsbereich) entspricht dem Bereich zwischen der niedrigsten und höchsten Konzentration / Menge an Analyten (und einschließlich dieser), bei der für den beabsichtigten Gebrauch eine geeignete Präzision, Richtigkeit und Linearität der Methode bewiesen wurde [100,101,115].

Die Richtigkeit (vgl. 3.1.4.3) der entwickelten analytischen Methode und die geforderte Linearität (vgl. 3.1.4.4) wurden für den gesamten Bereich der Kalibrierung bewiesen. Dennoch wird der Arbeitsbereich der entwickelten Methode zur Verfolgung des Coatingprozesses durch die inline Messung nach unten hin durch die berechnete X_{BG} ($\pm 95\%$ KI) begrenzt (vgl. 3.1.4.5). Weiterhin wird erst bei einer aufgetragenen Diprophyllinmenge

von 2 mg eine geeignete Präzision ($VK < 10\%$) erreicht. Für die entwickelte Methode ergibt sich 2 mg bis 11 mg aufgetragenes Diprophyllin als gültiger Arbeitsbereich, in dem der Coatingprozess verfolgt werden kann. Der Prozessanfang kann durch die inline Messungen verfolgt werden, für die quantitative Bestimmung der aufgetragenen Diprophyllinmenge ist aber eine genügende Menge an Diprophyllin nötig, um die gewünschte Präzision zu gewährleisten. Diese wird aufgrund der Untersuchungen der Vergleichspräzision über der berechneten X_{BG} liegen. Die Ergebnisse bei der Anwendung der Methode auf die inline Messungen (vgl. Kapitel 3.2 bzw. 3.2.4.2) zeigen, dass ab 30 min Coatingzeit (ca. 1,6 mg Diprophyllin) die Bestimmung der aufgetragenen Diprophyllinmenge im laufenden Coatingprozess durch die inline Messungen möglich ist.

3.1.5 Übertragung der entwickelten Methode auf die Anwendung für inline Messungen

Der kritische Punkt bei der Übertragung der entwickelten Methode auf die inline Messungen ist, dass die Modellerstellung anhand statischer offline Messungen von einzelnen Tabletten erfolgt. Währenddessen werden im Prozess durch die inline Messungen mehrere sich bewegende Tabletten gemessen. Damit entspricht die anhand der inline Messung vorhergesagte Diprophyllinmenge dem durchschnittlichen Wert mehrerer Tabletten.

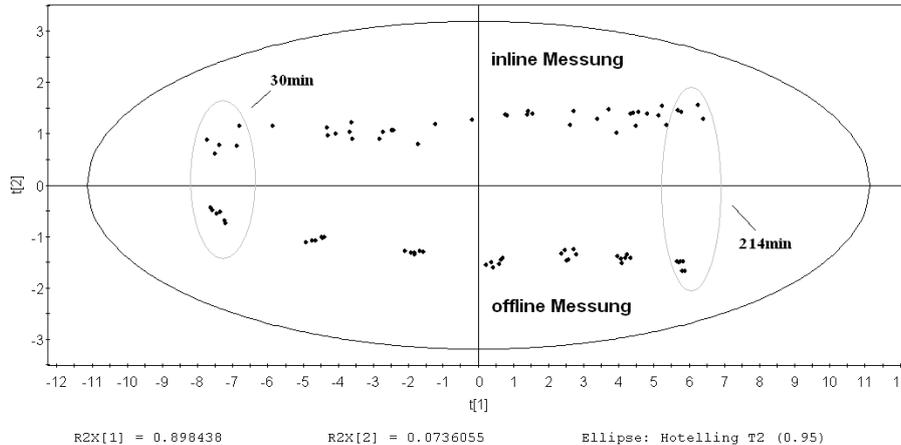


Abbildung 3-13: Hauptkomponentenanalyse der aus den offline und inline resultierenden Ramanspektren bei den entsprechenden Coatingzeiten

Abbildung 3-13 zeigt die Hauptkomponentenanalyse der aus den offline Messungen und den inline Messungen der entsprechenden Coatingzeiten resultierenden Ramanspektren (vgl. 6.1.7). Anhand der ersten Hauptkomponente erkennt man, dass die größte Varianz (ca. 89,9%) in den Ramanspektren (X -Daten) mit der aufgetragenen Diprophyllinmenge (entspricht Coatingzeit) erklärt werden kann. Die Spektren vom Prozessanfang (30 min) enthalten nach Mittelzentrierung unterdurchschnittlich wenige Informationen bezüglich der Diprophyllinmenge, die Spektren am Prozessende (214 min) überdurchschnittlich viele

Informationen. Die zweite Hauptkomponente trennt die offline von den inline Messungen und erklärt mit ca. 7,5 % der Varianz in den X-Daten noch einen beachtlichen Anteil.

Dies kann man anhand des sich ändernden gemessenen Probenvolumens (engl. Interrogated volume) erklären. Die Messtechnik Raman ist eine Volumenmessung. Das gemessene Probenvolumen entspricht der bei der Messung erfassten Probenmenge bzw. dem Probenvolumen, dessen Raman-Streustrahlung vom Detektor erfasst wird. Allgemein wird dabei das erfasste Volumen anhand der Ortsauflösung ($x \cdot y = \text{Fläche}$) und der Eindringtiefe des Lasers ($z = \text{Tiefe}$) errechnet. Da die P^hAT-Sonde einen Laserspot mit einem Durchmesser von 6 mm hat, und die Eindringtiefe ungefähr 2 mm beträgt, kann man anhand des Volumens eines Zylinders das gemessene Probenvolumen berechnen ($\sim 56 \text{ mm}^3$). Das gemessene Probenvolumen ist ein wichtiger Faktor bei der Ramanspektroskopie [81]. Dieser wird beeinflusst durch Veränderungen des Brechungsindex, der Opazität, der Dichte und der Position der Probe gegenüber der Ramansonde. All diese Einflüsse treten gehäuft bei inline Messungen im Prozess auf. Durch Veränderungen in der Trommeldrehzahl in Abhängigkeit vom Prozessschritt (vgl. Kapitel 3.5.2) ändert sich die Packungsdichte des Tablettenbetts. Weiter sind die Platzierung der zu messenden Probe gegenüber der Sonde und der Messabstand nicht immer konstant (vgl. Kapitel 3.5.3) im laufenden Prozess. Aufgrund des aufgetragenen Films und der sich ändernden Feuchte der Tabletten im Prozess ändert sich der Brechungsindex an den zu vermessenden Tabletten und beeinflusst damit das erhaltene Ramansignal.

3.1.6 Zusammenfassung

Die mit der Ramanspektroskopie entwickelte Methode wurde in Übereinstimmung mit der ICH Guideline Q2 validiert. Die charakteristischen Validierungselemente wurden in Hinblick auf die Übertragung für inline Messungen untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass die Ramanspektroskopie ein geeignetes PAT-Instrument darstellt, um den Prozessverlauf beim Wirkstoffcoating zu verfolgen. Als kritische Faktoren sind dabei erstens die technische Einschränkung des Ramangerätes selber, und zweitens die Übertragung eines durch statistische offline Messungen erstellten Modells auf einen laufenden Prozess anzusehen. Bei der Anwendung der Methode über einen längeren Zeitraum beeinflussen die Schwankungen der Intensität der Anregerquelle die Präzision der erhaltenen Analyseergebnisse (vgl. Kapitel 3.1.4.6.3). Daher ist eine kontinuierliche Verifikation (vgl. Kapitel 6.1.5.3) und kontinuierliche Überprüfung der entwickelten Methode notwendig, um zu gewährleisten, dass die Methode bei der Anwendung über einen längeren Zeitraum noch geeignet ist für den beabsichtigten Gebrauch. Um den Einfluss der Intensitätsschwankungen der Anregerquelle

minimieren zu können, eignet sich ein externer Standard, der simultan bei jeder Messung mit gemessen wird. Bei der Anwendung der Methode auf die inline Messungen muss man bedenken, dass sich die Messbedingungen im Laufe des Prozesses ändern. Dies kann einerseits auf die Veränderung der Prozessparameter in Abhängigkeit vom Prozessabschnitt und andererseits auf das sich ändernde Probenvolumen zurückgeführt werden und bedarf einer weiteren Untersuchung.

3.2 Modellentwicklung zur inline Verfolgung beim Wirkstoffcoating

3.2.1 Einleitung und Zielsetzung

Ziel der folgenden Untersuchungen ist es, zu zeigen, dass die Ramanspektroskopie ein geeignetes PAT-Instrument ist, um den Prozessverlauf beim Wirkstoffcoating im Trommelcoater zu verfolgen. Dabei wurde der Modellarzneistoff Diprophyllin auf Placebotabletten und auf Tabletten, die Diprophyllin selbst enthalten, aufgetragen. Es wurde anhand eines Probensatzes, der repräsentativ für den zeitlichen Coatingverlauf war, ein multivariates Modell erstellt, mit dem durch die inline Messung im Prozess die Vorhersage der aufgetragenen Menge an Diprophyllin möglich sein sollte.

3.2.2 Aufbau der Versuche

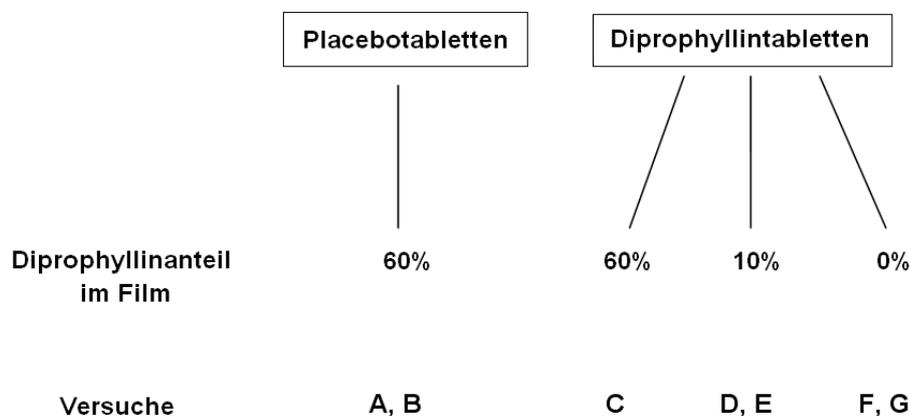


Abbildung 3-14: Übersicht der durchgeführten Coatingversuche

Abbildung 3-14 gibt eine Übersicht über die durchgeführten Coatingversuche (vgl. Kapitel 6.2.3). Der Modellarzneistoff Diprophyllin wurde auf Placebotabletten (Versuche A und B, vgl. 3.2.4) und auf Diprophyllintabletten (Versuche C bis G, vgl. Kapitel 3.2.5) aufgetragen. Bei den Versuchen mit den Diprophyllintabletten wurde der Gehalt an Diprophyllin in der Filmrezeptur variiert (vgl. Kapitel 6.1.1), wobei neben dem hohen Diprophyllinanteil im Film (Versuch C) auch Versuche mit niedrigem Diprophyllinanteil (Versuche D und E) bzw. mit wirkstofffreien Filmrezepturen (Versuche F und G) durchgeführt wurden. Die Coatingversuche wurden alle jeweils in einem BFC 5 Laborcoater der Firma L. B. Bohle (Ennigerloh, Deutschland) durchgeführt, wobei immer über den gesamten Prozess mit der Ramanspektroskopie inline gemessen wurde (vgl. Kapitel 6.2.5).

3.2.3 Modellerstellung

Für die Modellerstellung (vgl. Kapitel 3.1.3) wurden bei allen Versuchen jeweils Tabletten während des Prozesses zu unterschiedlichen Zeiten gezogen, um eine repräsentative

Probenauswahl zu erhalten (vgl. Kapitel 6.2.4). Nachdem diese mit der Ramanspektroskopie vermessen wurden (vgl. Kapitel 6.2.4.2), wurde mit Hilfe der PLS durch Korrelation mit dem durch die Referenzmethode ermittelten Referenzwert ein multivariates Modell erstellt. Als Referenzmethode dienten dabei die UV-Spektroskopie (Versuche A bis E), mit der die aufgetragene Menge an Diprophyllin (mg) bestimmt wurde (vgl. Kapitel 6.2.4.3), und die Gravimetrie (Versuche A, B, F und G), mit der der Massenzuwachs (%) bezogen auf die ungecoatete Tablette ermittelt wurde (vgl. Kapitel 6.2.4.4).

3.2.4 Placebotabletten

3.2.4.1 Einleitung

Die Placebotabletten (vgl. Kapitel 6.2.2) wurden mit einer Sprühformulierung, die 60% Diprophyllin enthielt (vgl. Kapitel 6.2.1), gecoatet. Das Modell wurde anhand des Versuchs A erstellt und anschließend anhand eines Wiederholungsversuches (Versuch B) getestet.

3.2.4.2 Referenzmethode UV-Spektroskopie

Der mit der UV-Spektroskopie ermittelte Auftrag an Diprophyllin ergab eine gute Korrelation mit der bei dem jeweiligen Coatingzeitintervall (Tabelle 6-6, vgl. Kapitel 6.2.4) entsprechenden aufgetragenen Sprühflüssigkeitsmenge (Abbildung 3-15).

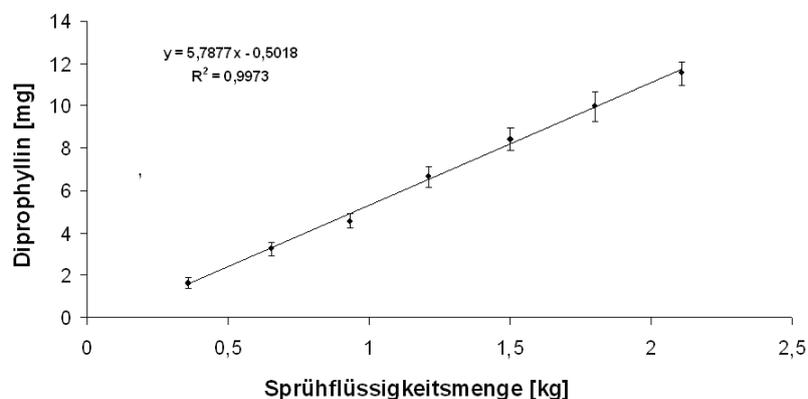


Abbildung 3-15: Aufgetragene Diprophyllinmenge in Abhängigkeit von der aufgetragenen Sprühflüssigkeitsmenge für Versuch A (n=9; $M_w \pm \text{Stabw}$)

Dabei betrug die ermittelte Diprophyllinmenge bei den entsprechenden Coatingzeitintervallen im Mittel ungefähr 91% (Versuch A) bzw. 93% (Versuch B) der theoretischen Menge (vgl. Tabelle 7-4, vgl. Kapitel 7). Bei der Berechnung der theoretischen aufgetragenen Diprophyllinmenge wurden neben der versprühten Flüssigkeitsmenge und der Chargengröße (3,5 kg) auch die bei den entsprechenden Coatingzeitintervallen gezogenen Probenmengen (vgl. Kapitel 6.2.4, Tabelle 6-6, Tabelle 6-7) mit einbezogen, die die Chargengröße verkleinern. Der Verlust durch Sprühtrocknung bzw. das Besprühen der Trommel oder

Schikanen sind als Gründe für die nicht erreichten 100 % vom theoretischen Gehalt zu nennen.

Es wurde ein multivariates Modell erstellt, indem die vorbehandelten Ramanspektren mit den durch die UV-Spektroskopie bestimmten Diprophyllinmengen mit Hilfe der PLS korreliert wurden. Das beste Modell wurde unter Einbeziehung von drei Hauptkomponenten erhalten (vgl. 3.1.3), wobei dadurch von den X-Daten 99,1% und von den Y-Daten 99,6% der Varianz erklärt wurden. Abbildung 3-16 zeigt das mit dem Probensatz der Kalibrierung (n=48; 0 mg bis 12,7 mg Diprophyllin) aus Versuch A erstellte PLS-Modell, das einen RMSEC von 0,24 mg ergab.

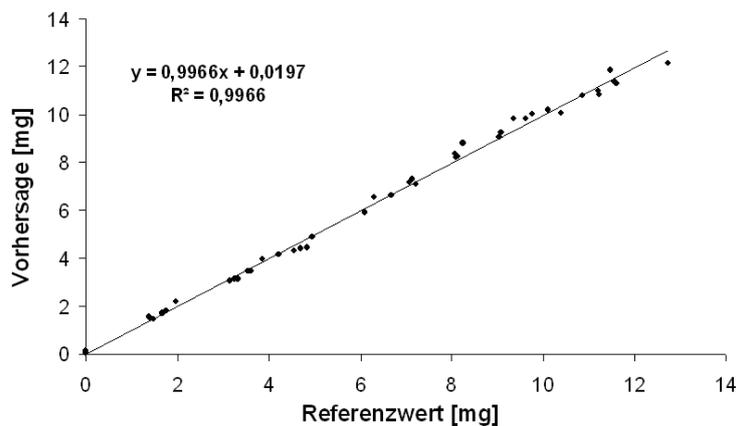


Abbildung 3-16. Erstelltes PLS-Modell (Versuch A; n=48)

Um die Güte des Modells für spätere Vorhersagen an unbekanntem Proben zu bestimmen, wurde das Modell anhand eines Validierungssets überprüft. Dafür wurden beim Versuch A bei den entsprechenden Coatingzeitintervallen zusätzliche Proben gezogen, die nicht in die Modellerstellung einbezogen wurden. Die Vorhersage des unabhängigen Tablettensets (n=24, 0 mg bis 12 mg Diprophyllin) ergab einen RMSEP von 0,26 mg und bestätigt die gute Qualität des Modells. Schließlich wurde das Modell an einer unabhängigen Charge (Versuch B) getestet und ergab eine RMSEP von 0,43 mg für einen unabhängigen Probensatz, der 48 Tabletten mit 0 mg bis 13 mg Diprophyllin umfasste. Dies bestätigt die Vorhersagegenauigkeit des Modells bei der Anwendung auf zukünftige unbekannte Proben, wobei aber bei Anwendung des Modells über einen längeren Zeitraum eine regelmäßige Durchführungsqualifizierung und eine kontinuierliche Überprüfung des Modells notwendig ist (vgl. Kapitel 3.1.4.3).

Schließlich wurde anhand der inline Messungen die aufgetragene Diprophyllinmenge in Abhängigkeit von der Coatingzeit vorhergesagt. Es wurde über den gesamten Coatingprozess inline mit der Ramanspektroskopie gemessen (vgl. Kapitel 6.2.5), und Proben bei den entsprechenden Coatingzeiten gezogen (vgl. Kapitel 6.2.4, Tabelle 6-6, Tabelle 6-7).

Diese Proben dienten als Referenzwert für die entsprechende Coatingzeit, um die anhand der inline Messung vorhergesagte aufgetragene Diprophyllinmenge zu überprüfen. Bei jedem Probenzug wurden jeweils neun Tabletten offline mit der Ramanspektroskopie vermessen (für die Modellerstellung (n=6); Validierung (n=3)), und anschließend die Diprophyllinmenge mit Hilfe der UV-Spektroskopie bestimmt. Der sich aus der UV-Gehaltsbestimmung ergebende Mittelwert aus den neun Tabletten wurde als Referenzwert für die jeweilige Coatingzeit genommen (vgl. Tabelle 7-4, vgl. Kapitel 7).

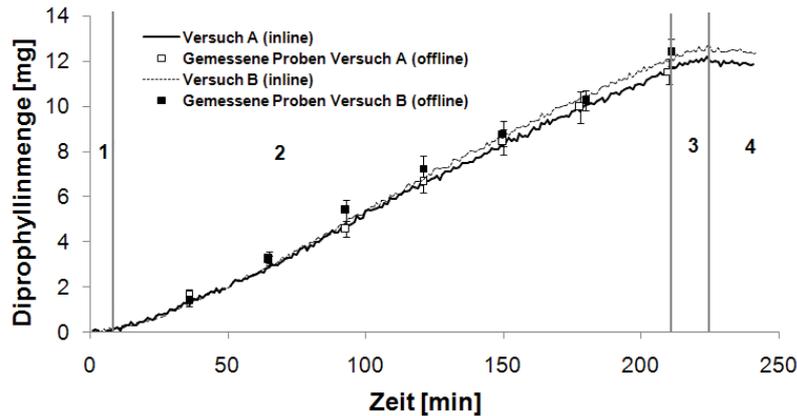


Abbildung 3-17: Vorhersage der aufgetragenen Diprophyllinmenge (mg) anhand der inline Messung; Vergleich mit UV-Referenzwert (n=9; $M_w \pm \text{Stabw}$); Prozessabschnitte 1: Aufwärmphase, 2:Coatingphase, 3: Trocknungsphase, 4: Abkühlphase.

Die bei den Versuchen A und B anhand der inline Messung vorhergesagte Diprophyllinmenge stimmt gut mit den ermittelten Referenzwerten bei den entsprechenden Coatingzeitintervallen überein (Abbildung 3-17). Dies bestätigt, dass die Ramanspektroskopie ein geeignetes PAT-Instrument ist, um den Wirkstoffauftrag anhand von inline Messungen zu verfolgen. Auffällig ist aber, dass es in der Trocknungsphase noch zum leichten Anstieg der vorhergesagten aufgetragenen Diprophyllinmenge kommt, obwohl es in dieser Phase nicht mehr zum Wirkstoffauftrag kam. Dies kann man damit erklären, dass die Tabletten im Prozess gemessen wurden, kurz nachdem sie die Sprühdüse passiert haben und somit zum Messzeitpunkt noch feucht waren. Dies hat zur Folge, dass die im Laufe der Trocknungsphase auftretende Trocknung des aufgetragenen Films zur Erhöhung der Diprophyllinkonzentration im Film führt. Außerdem spielt die bereits erwähnte Veränderung des gemessenen Probenvolumens (vgl. Kapitel 3.1.5) aufgrund des sich ändernden Brechungsindex durch Änderung des Feuchtegehalts und Mengenauftrags des Films eine wichtige Rolle für das erhaltene Ramansignal.

3.2.4.3 Referenzmethode Gravimetrie

Weiterhin wurde für die Versuche A und B ein multivariates Modell erstellt, indem die vorbehandelten Ramanspektren mit dem Massenzuwachs bezogen auf die unbehandelte Placebotablette mit Hilfe der PLS korreliert wurden. Analog der aufgetragenen Diprophyllinmenge (mg) ergab auch der Massenzuwachs (%) eine gute Korrelation mit der aufgetragenen Sprühflüssigkeitsmenge (Abbildung 3-18). Aber im Vergleich zu der mit der UV-Spektroskopie ermittelten Diprophyllinmenge (Abbildung 3-15) kommt es zu deutlich größeren Standardabweichungen des sich bei der entsprechenden aufgetragenen Sprühflüssigkeitsmenge ergebenden Massenzuwachses. Dies kann man auf die Gewichtsunterschiede der unbehandelten Placebotabletten untereinander zurückführen (Tabelle 6-3, vgl. Kapitel 6.2.2), die das Analyseergebnis der Gravimetrie stark beeinflussen.

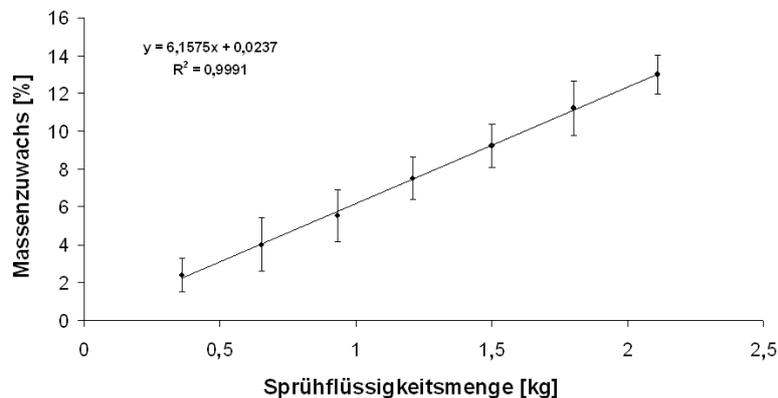


Abbildung 3-18: Massenzuwachs in Abhängigkeit von der aufgetragenen Sprühflüssigkeitsmenge für Versuch A (n=30; Mw ± Stabw)

Die nach 30 min Coatingzeit im Mittel ermittelte Tablettenmasse von 153,57 mg (n=30) entspricht einem Massenzuwachs von 2,38% (Tabelle 7-5, vgl. 7) bezogen auf die unbehandelte Placebotablette. Aber ausgehend von den Gewichtsunterschieden der Placebotabletten (150 mg ± 1,5 mg) untereinander kann die ermittelte Tablettenmasse von 153,57 mg einen Massenzuwachs von 2,07 mg (1,38%) bis 5,07 mg (3,38%) bedeuten. Dieses Problem bei der Anwendung der Gravimetrie als Referenzmethode wurde schon von El-Hagrasy [42] beschrieben. Um den Einfluss der Gewichtsunterschiede der Placebotabletten möglichst gering zu halten, wurde der bei den jeweiligen Probenziehungen ermittelte Mittelwert (n=30) des Massenzuwachses als Referenzwert zur Modellerstellung genommen. Hier wurde das beste Modell unter Einbeziehung von zwei Hauptkomponenten erhalten (vgl. 3.1.3), wobei dadurch von den X-Daten 97,5% und von den Y-Daten 96,6% der Varianz erklärt wurden. Im Vergleich zu der Referenzmethode UV-Spektroskopie (vgl. 3.2.4.2) wurde weniger der Gesamtvarianz erklärt, was andeutet, dass die Gravimetrie weniger als Referenzmethode geeignet ist. Die in den X-Daten (Ramanspektren) enthaltenen

Informationen erklären weniger den Zusammenhang des Massenzuwachses als die der aufgetragenen Menge an Diprophyllin (vgl. 3.2.4.4), da der Großteil der in den Spektren enthaltenen Information spezifisch für das Diprophyllin ist (vgl. 3.1.4.2). Abbildung 3-19 zeigt das mit dem Probensatz der Kalibrierung (n=220; 0% bis 13% Massenzuwachs) vom Versuch A erstellte PLS-Modell, das einen RMSEC von 0,70% ergab.

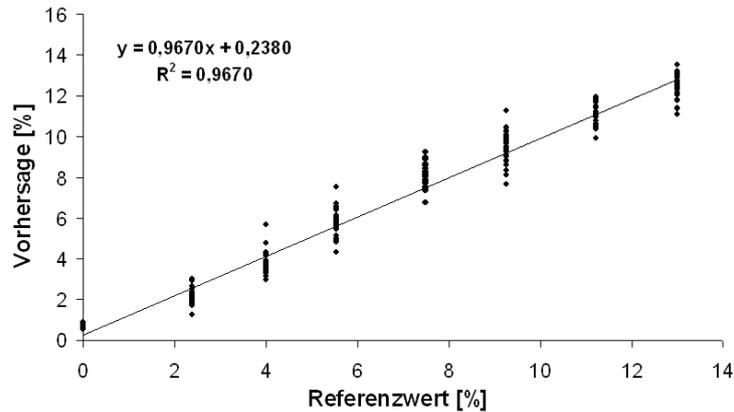


Abbildung 3-19: Erstelltes PLS-Modell (Versuch A; n=220)

Beim Versuch A wurden weiterhin zusätzliche Proben bei den entsprechenden Coatingzeitintervallen gezogen, die nicht in die Modellerstellung einbezogen wurden. Die Vorhersage dieses unabhängigen Tablettensets (n=75, 0% bis 13,6% Massenzuwachs) ergab einen RMSEP von 0,83%. Analog wie bei der Referenzmethode UV-Spektroskopie wurde das Modell an einer unabhängigen Charge (Versuch B) getestet und ergab einen RMSEP von 0,63% für einen unabhängigen Probensatz, der 220 Tabletten mit 0% bis 13,5% Massenzuwachs bezogen auf die unbehandelte Placebotablette umfasste.

Anhand der inline Messungen wurde der Massenzuwachs in Abhängigkeit von der Coatingzeit vorhergesagt. Um die Vorhersage zu überprüfen, wurde bei jedem Probenzug jeweils von 30 Tabletten der Massenzuwachs bezogen auf die unbehandelte Placebotablette mit Hilfe der Gravimetrie ermittelt. Der sich ergebende Mittelwert wurde als Referenzwert für die jeweilige Coatingzeit genommen (Tabelle 7-5, vgl. Kapitel 7). Der bei den Versuchen A und B anhand der inline Messung vorhergesagte Massenzuwachs stimmt gut mit den durch die Gravimetrie ermittelten Referenzwerten bei den entsprechenden Coatingzeiten überein (Abbildung 3-20). Dies bestätigt, dass es möglich ist, mit der Ramanspektroskopie als PAT-Instrument den Massenzuwachs anhand von inline Messungen zu verfolgen. Analog wie bei der Bestimmung der aufgetragenen Diprophyllinmenge kommt es auch hier zum leichten Anstieg des zu bestimmenden Massenzuwachses in der Trocknungsphase, was mit den schon erwähnten Gegebenheiten erklärt werden kann (vgl. Kapitel 3.2.4.2). Aber im Vergleich zu

der Referenzmethode UV-Spektroskopie (Abbildung 3-17) ist die Vorhersage anhand der inline Messungen weniger genau.

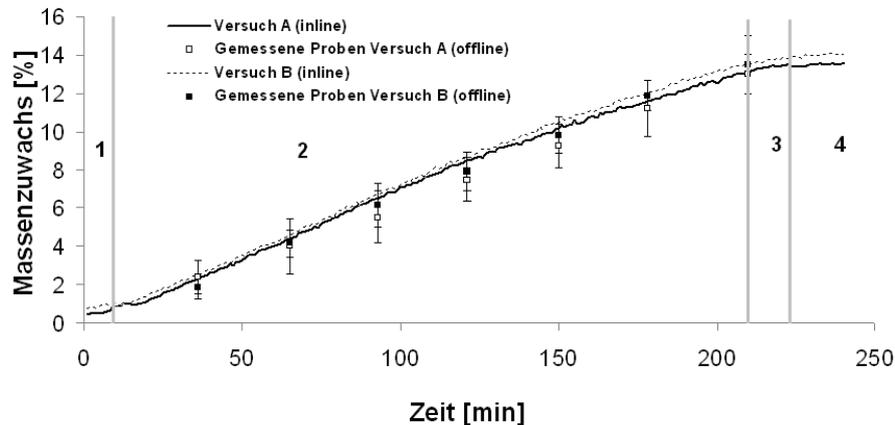


Abbildung 3-20: Vorhersage des Massenzuwachses (%) anhand der inline Messung; Vergleich mit Gravimetrie-Referenzwert ($n=30$; $M_w \pm \text{Stabw}$); Prozessabschnitte 1: Aufwärmphase, 2: Coatingphase, 3: Trocknungsphase, 4: Abkühlphase.

3.2.4.4 Vergleich der Referenzmethoden UV-Spektroskopie und Gravimetrie

Im Vergleich zur UV- und Ramanspektroskopie enthält die Gravimetrie keine direkte chemische Information über das aufgetragene Diprophyllin und ist somit hinsichtlich der genauen Bestimmung der aufgetragenen Menge den beiden anderen Methoden unterlegen.

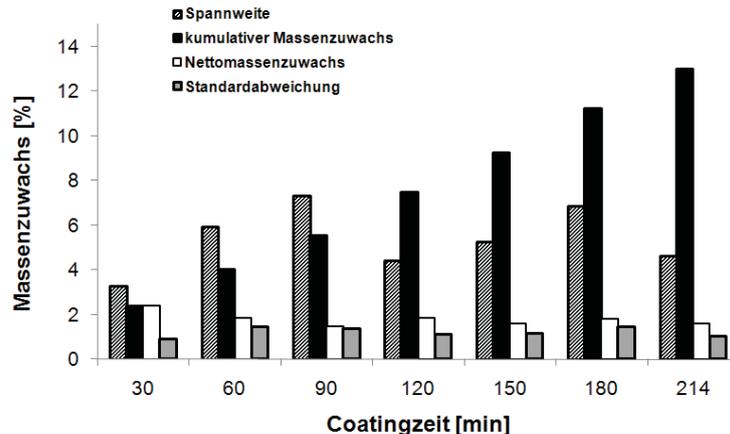


Abbildung 3-21: Spannweite, Standardabweichung, Netto- und kumulativer Massenzuwachs in Abhängigkeit von der Coatingzeit (Versuch A; $n=30$; M_w)

Abbildung 3-21 zeigt die Spannweite, die Standardabweichung, den Netto- und kumulativen Zuwachs der Masse in Abhängigkeit von der Coatingzeit. Dabei entspricht der Nettomassenzuwachs der Massenzunahme im gegebenen Coatingzeitintervall (30 min). Der lineare Anstieg des kumulativen Massenzuwachses (vgl. Abbildung 3-18) zeigt, dass der Prozessverlauf anhand der Gravimetrie gut verfolgt werden kann. Aber die ermittelte Standardabweichung des Massenzuwachses bei der gegebenen Coatingzeit ist in der Größenordnung des Nettomassenzuwachses. Weiterhin übersteigt die Spannweite immer den Nettozuwachs und ist erst ab 120 min Coatingzeit kleiner als der kumulative Massenzuwachs.

Tabelle 3-14 zeigt den im Mittel erhaltenen Massenzuwachs anhand der Gravimetrie und der Ramanspektroskopie.

Tabelle 3-14: Massenzuwachs (%) ermittelt durch die Gravimetrie und der Ramanspektroskopie (n=30)

Zeit [min]	Gravimetrie			Ramanspektroskopie		
	Mw [%]	Stabw [%]	VK [%]	Mw [%]	Stabw [%]	VK [%]
30	2,38	0,89	37,32	2,07	0,41	19,81
60	4,01	1,45	36,11	3,75	0,55	14,67
90	5,53	1,38	24,94	5,83	0,71	12,18
120	7,49	1,12	15,00	8,05	0,55	6,83
150	9,24	1,14	12,39	9,50	0,72	7,58
180	11,22	1,44	12,85	11,06	0,55	4,97
214	13,01	1,04	7,97	12,38	0,63	5,09

Im Gegensatz zur Gravimetrie haben bei der Ramanspektroskopie die Gewichtsunterschiede der Placebotabletten untereinander keinen Einfluss auf das Analyseergebnis, weil das Coatingmaterial direkt erfasst wird. Dies wird deutlich, wenn man beide Methoden miteinander hinsichtlich der Standardabweichung im Massenzuwachs bei den entsprechenden Coatingzeiten vergleicht (vgl. Tabelle 3-14). Bei den durch die Ramanspektroskopie erhaltenen Ergebnissen sind sie deutlich geringer als bei der Gravimetrie, was eher auf die Coatinginhomogenität hinweist als die Gravimetrie, wo noch die individuellen Schwankungen der Placebotabletten mit eingehen.

Tabelle 3-15 zeigt die durch die UV-Spektroskopie und Ramanspektroskopie ermittelte Diprophyllinmenge. Im Vergleich zur Gravimetrie (Tabelle 3-14) weichen die im Mittel erhaltenen Werte beider Methoden und die erhaltenen Standardabweichungen nicht so stark voneinander ab.

Tabelle 3-15: Aufgetragene Diprophyllinmenge (mg) ermittelt durch die UV- und Ramanspektroskopie (n=9)

Zeit [min]	UV-Spektroskopie			Ramanspektroskopie		
	Mw [mg]	Stabw [mg]	VK [%]	Mw [mg]	Stabw [mg]	VK [%]
30	1,63	0,24	14,64	1,75	0,25	14,04
60	3,25	0,30	9,26	3,26	0,19	5,85
90	4,57	0,35	7,60	4,38	0,31	7,16
120	6,65	0,48	7,29	6,74	0,51	7,61
150	8,42	0,56	6,60	8,76	0,67	7,64
180	9,97	0,71	7,11	10,03	0,52	5,18
214	11,54	0,56	4,81	11,42	0,52	4,53

Dies kann man damit erklären, dass im Gegensatz zur Gravimetrie die UV- und die Ramanspektroskopie die gesuchte Diprophyllinmenge erfassen und damit spezifisch für den gesuchten Analyten sind (vgl. Kapitel 3.1.4.2). Der mit Hilfe der Gravimetrie ermittelte Massenzuwachs wird von den Gewichtsunterschieden der Placebotabletten selbst beeinflusst, womit man für eine individuelle Tablette nicht den exakten Massenzuwachs bestimmen kann. Stattdessen nimmt man aus einer Stichprobe den durchschnittlichen ermittelten Massenzuwachs als Referenzwert für den jeweiligen Coatingzeitpunkt. Zusätzlich beeinflusst

auch der Feuchtegehalt der Tabletten die Ermittlung des Massenzuwachses, der bei der Verwendung von der Gravimetrie als Referenzmethode bedacht werden muss.

3.2.5 Diprophyllintabletten

3.2.5.1 Einleitung

Beim Wirkstoffcoating kann der Film in Form eines sich schnell auflösenden wirkstoffhaltigen Films als Initialdosis in Kombination mit einer Retarddosis, z.B. in Form einer Matrixtablette, zum Einsatz kommen [97,98]. In den folgenden Versuchen wurde untersucht, ob es mit Hilfe der Ramanspektroskopie möglich ist, den Wirkstoffauftrag zu verfolgen, wenn er auf Tabletten mit demselben Wirkstoff aufgetragen wird. Zur näheren Untersuchung wurde bei den folgenden Versuchen die Sprühformulierung hinsichtlich der Diprophyllinkonzentration variiert.

3.2.5.2 Hohe Wirkstoffbeladung im Film

Analog wie bei den Versuchen A und B (vgl. Kapitel 3.2.4) wurden die Diprophyllintabletten (vgl. Kapitel 6.2.2) zuerst mit einer Sprühformulierung, die 60% Diprophyllin enthielt (vgl. Kapitel 6.2.1), geccoatet.

Kaufmann [51] entwickelte mit Hilfe der Zielfaktorenanalyse (engl. Target factor analysis (TFA)) ein Modell, mit dem er die Coatingdicke anhand der aufgenommenen Ramanspektren bestimmen konnte. Er konnte durch die TFA die in Abhängigkeit von der Coatingzeit aufgenommenen Ramanspektren in zwei Hauptkomponenten differenzieren. Er zeigte, dass das gesamte analytische Signal hauptsächlich eine lineare Kombination vom Coatingmaterial und dem Tablettenkern ist. Dabei fällt das Signal vom Kern linear ab, während das vom Coatingmaterial linear mit wachsender Filmdicke ansteigt. Daher wurde angenommen, dass sich das ergebende analytische Signal des Diprophyllins aus dem Diprophyllinkern und dem wirkstoffhaltigen Film zusammensetzt. Für den Fall der hohen Wirkstoffbeladung im Film wurde vermutet, dass das Diprophyllinsignal mit zunehmendem Filmauftrag zwar stärker, aber aufgrund der gleichzeitigen Abschwächung des Diprophyllinkernsignals der Signalanstieg mit zunehmender Coatingzeit teilweise kompensiert wird.

Abbildung 3-22 zeigt den Intensitätsverlauf des Peaks 1284 cm^{-1} während der inline Messung im Prozess, der den Zuwachs des Diprophyllinanteils widerspiegelt (vgl. Kapitel 3.1.3). Dabei erfolgte eine Basislinienkorrektur im Wellenzahlbereich $1200\text{-}1400\text{ cm}^{-1}$ und eine Normierung auf den Peak 1325 cm^{-1} . Entgegen der Erwartung stieg die Intensität des Peaks 1284 cm^{-1} fast nahezu linear an.

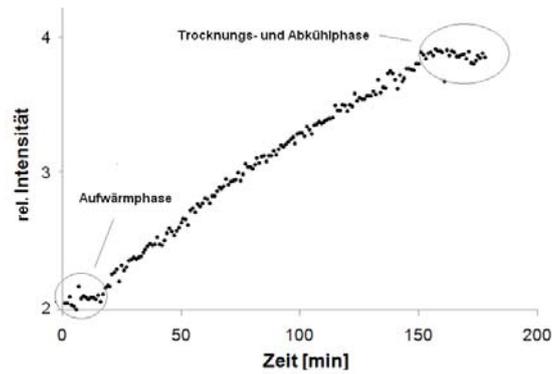


Abbildung 3-22: Intensität des Peaks 1284 cm^{-1} in Abhängigkeit von der Coatingzeit

Abbildung 3-23 zeigt die durch die MCR resultierenden Basisspektren (a), die dem Ramanspektrum der Diprophyllintablette und der Sprühflüssigkeit (b) entsprechen. Damit lässt sich analog [51] zeigen, dass das gesamte analytische Signal hauptsächlich eine lineare Kombination vom Coatingmaterial und dem Tablettenkern ist.

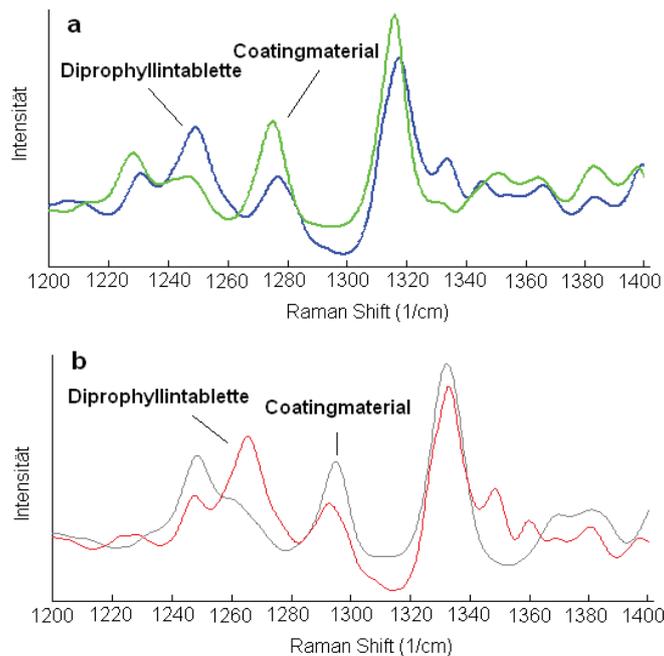


Abbildung 3-23: (a) MCR aufgelöste Spektren im Vergleich zum (b) Ramanspektrum des Coatingmaterials und der Diprophyllintablette

Bei Betrachtung der MCR Scores (Abbildung 3-24) ist erkennbar, dass der Beitrag von der Diprophyllintablette zum analytischen Signal abfällt und der vom Coatingmaterial zunimmt in Abhängigkeit von der Coatingzeit bzw. von der aufgetragenen Diprophyllinmenge. Dennoch ist der Beitrag von der Diprophyllintablette auch am Prozessende noch der Hauptanteil vom analytischen Signal. Dies kann man auf die P^hAT-Sonde zurückführen, die eine Eindringtiefe von ungefähr 2 mm hat, so dass auch am Prozessende der Kern gut detektierbar ist.

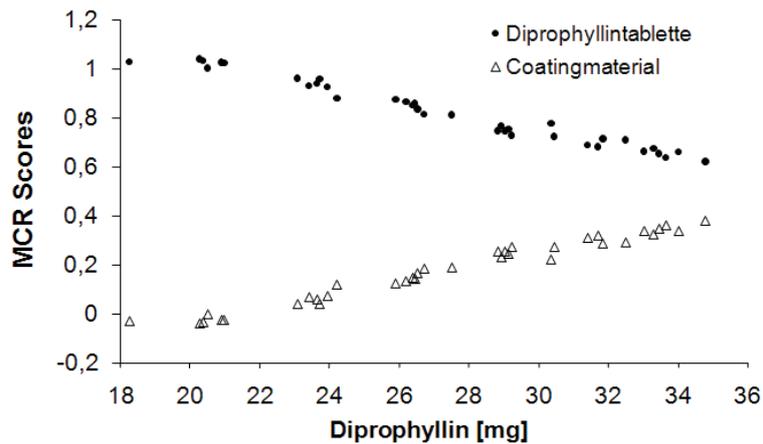


Abbildung 3-24: MCR Scores in Abhängigkeit von der Diprophyllinmenge

Es wurde ein multivariates Modell erstellt, indem die vorbehandelten Ramanspektren mit der durch die UV-Spektroskopie ermittelte Diprophyllinmenge mit Hilfe der PLS korreliert wurden. Dabei wurde jeweils die Gesamtmenge an Diprophyllin bestimmt, da es nicht möglich war, den Diprophyllinanteil von der Diprophyllintablette und den vom aufgetragenen Film zu unterscheiden. Das beste Modell wurde unter Einbeziehung von drei Hauptkomponenten erhalten (vgl. Kapitel 3.1.3), wobei dadurch von den X-Daten 98,9% und von den Y-Daten 99,3% der Varianz erklärt wurden. Das erstellte PLS-Modell ($n=36$; 19,3 mg bis 33,7 mg Diprophyllin) von Versuch C ergab einen RMSEC von 0,36 mg (Abbildung 7-1, vgl. Kapitel 7). Die Überprüfung anhand eines Validierungssets, bestehend aus Proben, die zusätzlich bei den entsprechenden Coatingzeitintervallen gezogen und nicht in die Modellerstellung einbezogen wurden, ergab einen RMSEP von 0,67 mg ($n=18$, 19,7 mg bis 32 mg Diprophyllin).

Schließlich wurde die Diprophyllinmenge anhand der inline Messung (vgl. Kapitel 6.2.5) in Abhängigkeit von der Coatingzeit vorhergesagt. Zur Überprüfung wurde in Analogie zu den Versuchen A und B die Diprophyllinmenge von den bei den jeweiligen Coatingzeiten gezogenen Proben ($n=9$) mit Hilfe der UV-Spektroskopie bestimmt (Tabelle 6-8, vgl. Kapitel 6.2.4). Der sich ergebende Mittelwert der UV-Gehaltsbestimmung der neun Tabletten wurde als Referenzwert für die jeweilige Coatingzeit genommen (Tabelle 7-6, vgl. Kapitel 7). Die anhand der inline Messung vorhergesagte Diprophyllinmenge stimmt gut mit den ermittelten Referenzwerten bei den entsprechenden Coatingzeitintervallen überein (Abbildung 3-25). Dies zeigt, dass der Prozessverlauf mit Hilfe der Ramanspektroskopie auch verfolgt werden kann, wenn das Diprophyllin auf Diprophyllintabletten aufgetragen wird. Dabei kam es auch hier wie bei den Versuchen A und B zum scheinbaren Anstieg der Diprophyllinmenge während der Trocknungsphase.

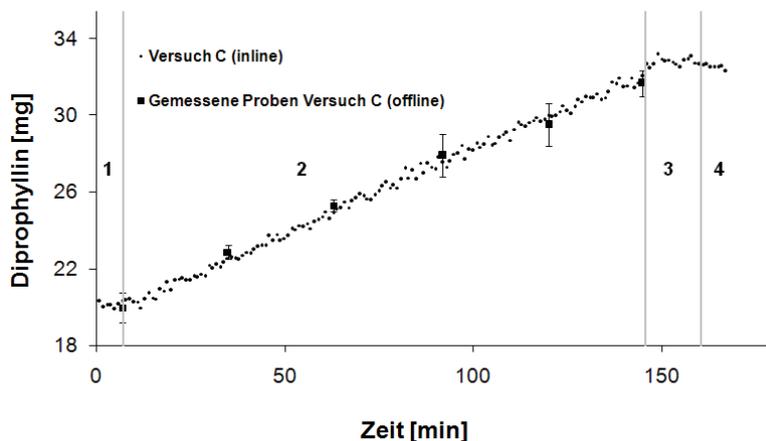


Abbildung 3-25: Vorhersage der Diprophyllinmenge (mg) anhand der inline Messung; Vergleich mit UV-Referenzwert ($n=9$; $Mw \pm Stabw$); Prozessabschnitte 1: Aufwärmphase, 2: Coatingphase, 3: Trocknungsphase, 4: Abkühlphase

Beim Vergleich der Zusammensetzung der Diprophyllintabletten (vgl. Kapitel 6.2.2) und der Sprühflüssigkeit (vgl. Kapitel 6.2.1) fällt auf, dass bezogen auf den Feststoffanteil mit 60% die Diprophyllinkonzentration im Film wesentlich höher ist als die Diprophyllinkonzentration (10%) in den Diprophyllintabletten. Zusätzlich wurde auch mit im Mittel 11,7 mg Diprophyllin am Prozessende eine große Menge auf die Diprophyllintabletten aufgetragen. Diese enthielten selber ungefähr 20 mg Diprophyllin, womit es damit zu einem Zuwachs der Diprophyllinmenge von über 50% bezogen auf die Ausgangsmenge kam. Daher beeinflusste das abgeschwächte Kernsignal nicht erheblich die Vorhersage des Modells aufgrund des Konzentrationsunterschieds (vgl. Abbildung 3-25) und der großen aufgetragenen Menge an Diprophyllin. Weiterhin war aufgrund der Eindringtiefe des Laserspots der P^hAT -Sonde der Kern auch am Prozessende gut detektierbar. Dies konnte man anhand des Intensitätsverlaufs der für das Diprophyllin charakteristischen Ramanbande (vgl. Abbildung 3-22) und der MCR Scores (vgl. Abbildung 3-24) sehen.

3.2.5.3 Niedrige Wirkstoffbeladung im Film

Die Möglichkeit, den Diprophyllinauftrag auf Diprophyllintabletten zu bestimmen bzw. anhand der inline Messungen zu verfolgen, wurde weiter untersucht, indem die Diprophyllinkonzentration in der Sprühflüssigkeit erniedrigt wurde. Die Diprophyllinkonzentration in der Sprühflüssigkeit wurde bezogen auf den Feststoffanteil auf 10% (vgl. Kapitel 6.2.1) reduziert. Damit wurde der Effekt des zwischen dem aufgetragenen Film und der Diprophyllintablette bestehenden starken Konzentrationsunterschieds eliminiert. Weiterhin wurde dadurch bei der gleichen Auftragsmenge des Coatingmaterials im Vergleich zum vorherigen Versuch (vgl. Kapitel 3.2.5.2) die gesamt aufgetragene Diprophyllinmenge

auf 1/6 reduziert. Im Mittel wurden 2 mg Diprophyllin pro Tablette am Prozessende aufgetragen, das einem Zuwachs der Diprophyllinmenge von 10% bezogen auf die Ausgangsmenge entsprach. Als Folge der gleichen Konzentration des Diprophyllins im Film und der Tablette und den geringen Auftrag an Diprophyllin wurde angenommen, dass das analytische Signal von Diprophyllin nahezu konstant über den Prozessverlauf ist. Die Signalabschwächung des Diprophyllinkerns durch den Film sollte durch die im Film enthaltene Diprophyllinmenge kompensiert werden.

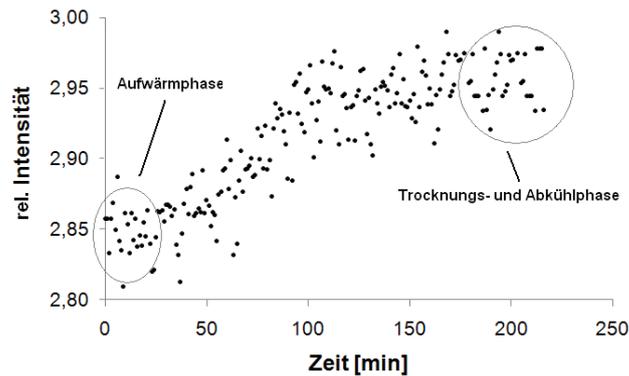


Abbildung 3-26: Intensität des Peaks 1284 cm^{-1} in Abhängigkeit von der Coatingzeit

Die Abbildung 3-26 zeigt den Intensitätsverlauf des Peaks 1284 cm^{-1} während der inline Messung im Prozess. Dabei erfolgte wiederum eine Basislinienkorrektur im Wellenzahlbereich $1200\text{--}1400\text{ cm}^{-1}$ und eine Normierung auf den Peak 1325 cm^{-1} . Nach einem im Vergleich zum Versuch C (vgl. Abbildung 3-22) minimalen Anstieg der Intensität am Prozessanfang, blieb die Intensität im Laufe des Prozesses nahezu konstant. Dies bestätigt die Annahme, dass die Signalabschwächung der Diprophyllintablette durch das Diprophyllin im Film kompensiert wird.

Analog wie beim Versuch C (vgl. Abbildung 3-23) entsprechen die durch die MCR resultierenden Basisspektren (a) dem Ramanspektrum (b) der Diprophyllintablette und der Sprühflüssigkeit (Abbildung 3-27). Damit ist das gesamte analytische Signal wieder hauptsächlich eine lineare Kombination vom Coatingmaterial und dem Tablettenkern. Anhand der geringen Ausprägung der Peaks 1284 cm^{-1} und 1325 cm^{-1} im Ramanspektrum (Abbildung 3-27 b) erkennt man aber den im Vergleich zu Versuch C geringen Gehalt an Diprophyllin in der Sprühflüssigkeit.

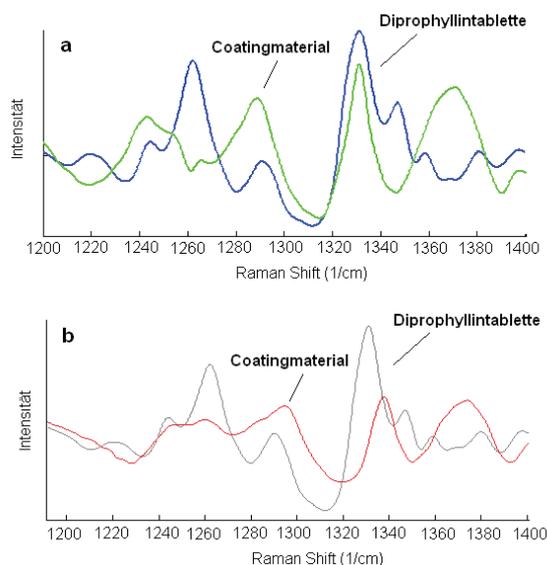


Abbildung 3-27: (a) MCR aufgelöste Spektren im Vergleich zum (b) Ramanspektrum des Coatingmaterials und der Diprophyllintablette

Dies erschwert, den Prozessverlauf anhand der inline Messungen zu verfolgen und wird auch deutlich bei der Betrachtung der MCR Scores (Abbildung 3-28). Diese zeigen, dass der Beitrag der Diprophyllintablette und des Coatingmaterials zum analytischen Signal über den Prozessverlauf bzw. in Abhängigkeit von der Diprophyllinmenge nahezu konstant bleibt. Weiterhin wird auch deutlich, dass bei den zu unterschiedlichen Prozesszeiten aufgenommenen Ramanspektren die zwei Komponenten durch die MCR nicht eindeutig unterschieden werden können.

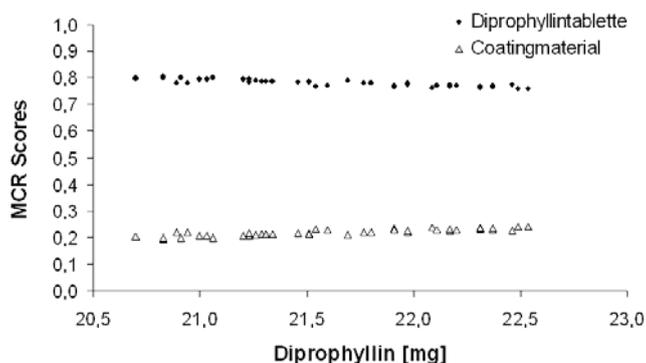


Abbildung 3-28: MCR Scores in Abhängigkeit von der Diprophyllinmenge

Denn die MCR Scores zeigen, dass der Hauptanteil zum analytischen Signal zwar von der Diprophyllintablette kommt, dass aber bereits am Prozessanfang auch das Coatingmaterial einen kleinen Beitrag zum Signal leistet, obwohl noch nichts aufgetragen wurde. Analog zu Versuch C (vgl. Kapitel 3.2.5.2) erfolgte die Modellerstellung durch Korrelation der Ramanspektren mit der durch die UV-Spektroskopie ermittelten Gesamtmenge an Diprophyllin mit Hilfe der PLS. Dabei wurde das beste Modell unter Einbeziehung einer Hauptkomponente erhalten, wobei dadurch von den X-Daten 88,2% und von den Y-Daten

88,7% der Varianz erklärt wurden. Im Falle der Einbeziehung weiterer Hauptkomponenten verschlechterte sich die Vorhersagegenauigkeit (vgl. Kapitel 3.1.3). Das erstellte PLS-Modell (n=42; 20,6 mg bis 22,6 mg Diprophyllin) ergab einen RMSEC von 0,20 mg (Abbildung 7-2, vgl. Kapitel 7). Die Vorhersage des Validierungssets, das aus beim Versuch D zusätzlich gezogenen Proben bestand (n=21; 20,7 mg bis 22,3 mg Diprophyllin), ergab einen RMSEP von 0,16 mg. Weiterhin wurde das Modell anhand des Validierungssets (n=42; 20,7 mg bis 22,7 mg Diprophyllin) einer unabhängigen Charge (Versuch E) überprüft und ergab einen RMSEP von 0,22 mg. Um die Vorhersage anhand der inline Messungen zu überprüfen, wurde der sich aus der UV-Gehaltsbestimmung ergebende Mittelwert von den bei den jeweiligen Coatingzeitintervallen (Tabelle 6-9 und Tabelle 6-10, vgl. Kapitel 6.2.4) gezogenen Proben (n=9) der Versuche D und E als Referenzwert für die jeweilige Coatingzeit genommen (Tabelle 7-7, vgl. Kapitel 7). Abbildung 3-29 zeigt die vorhergesagte Diprophyllinmenge in Abhängigkeit von der Coatingzeit. Die Vorhersage war im Vergleich zu den Versuchen A, B und C weniger genau (vgl. Abbildung 3-17 und Abbildung 3-25), aber dennoch konnte der Prozess trotz der geringen aufgetragenen Menge an Diprophyllin anhand der inline Messungen verfolgt werden.

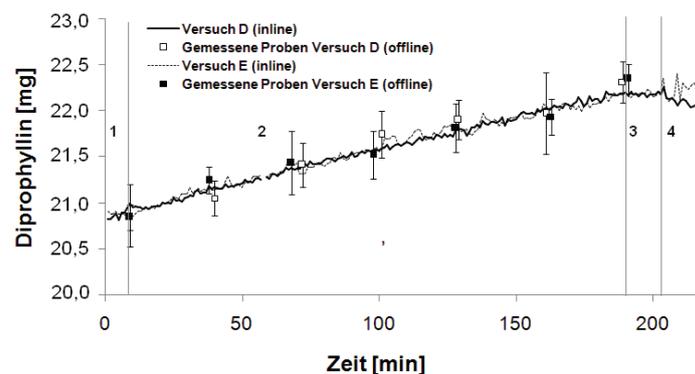


Abbildung 3-29: Vorhersage der Diprophyllinmenge (mg) anhand der inline Messung; Vergleich mit UV-Referenzwert (n=9; $M_w \pm \text{Stabw}$); Prozessabschnitte 1: Aufwärmphase, 2: Coatingphase, 3: Trocknungsphase, 4: Abkühlphase

Dies kann man mit der Verwendung des gesamten Bereichs $1200-1400 \text{ cm}^{-1}$ bei der Erstellung des Modells erklären. Die Zusammensetzung der Diprophyllintablette und der Sprühformulierung ist nicht identisch (vgl. Kapitel 6.2.2 und 6.2.1). Somit können Unterschiede in den Ramanspektren, die anderen Komponenten der Sprühformulierung zugeordnet werden können, verwendet werden, um die Spektren mit dem Coatingverlauf zu korrelieren. Aber im Vergleich zu den Versuchen A, B und C ist diese Veränderung in den Spektren nicht spezifisch für das Diprophyllin und steht nur indirekt im Zusammenhang mit der zunehmenden Menge an Diprophyllin, wodurch auch die ungenauere Vorhersage der Diprophyllinmenge erklärt werden kann.

3.2.5.4 Wirkstofffreier Film

Abschließend wurden Diprophyllintabletten mit einem wirkstofffreien Film (vgl. Kapitel 6.2.1) gecoatet. Hier wurde im Vergleich zu den vorherigen Versuchen die Signalabschwächung der Diprophyllintablette durch den aufgetragenen Film genutzt, um den Prozessverlauf zu verfolgen (Abbildung 7-3, vgl. Kapitel 7). Als Referenzmethode diente die Gravimetrie (vgl. Kapitel 3.2.4.3), mit der der Massenzuwachs bezogen auf die unbehandelte Tablette ermittelt wurde. Analog zu den Versuchen A und B (vgl. Kapitel 3.2.4.3) wurde der bei den jeweiligen Probenziehungen ermittelte Mittelwert ($n=30$) des Massenzuwachses als Referenzwert zur Modellerstellung genommen, um den Einfluss der unterschiedlichen Gewichte der unbehandelten Diprophyllintabletten (vgl. Tabelle 6-4) möglichst gering zu halten. Die Modellerstellung erfolgte durch Korrelation der Ramanspektren mit dem durch die Gravimetrie ermittelten Massenzuwachs mit Hilfe der PLS. Dabei wurde das beste Modell unter Einbeziehung von zwei Hauptkomponenten erhalten, wobei dadurch von den X-Daten 61,9% und von den Y-Daten 96,7% der Varianz erklärt wurden. Auch hier wird anhand der erklärten Varianz in den X-Daten deutlich, dass die in den X-Daten (Ramanspektren) enthaltenen Informationen nur indirekt den Zusammenhang des Massenzuwachses im Vergleich zur Diprophyllinmenge (vgl. Kapitel 3.2.4.4) erklären, da der Großteil der in den Spektren enthaltenen Informationen spezifisch für das Diprophyllin ist (vgl. Kapitel 3.1.4.2). Das erstellte PLS-Modell ($n=210$; 0% bis 6% Massenzuwachs) ergab einen RMSEC von 0,35% (Abbildung 7-4 vgl. Kapitel 7). Die Vorhersage des Validierungssets, das aus beim Versuch F zusätzlich gezogenen Proben bestand ($n=70$; 0% bis 6% Massenzuwachs) ergab einen RMSEP von 0,38%. Weiterhin wurde das Modell anhand des Validierungssets ($n=210$; 0% bis 6% Massenzuwachs) einer unabhängigen Charge (Versuch G) überprüft und ergab einen RMSEP von 0,51%.

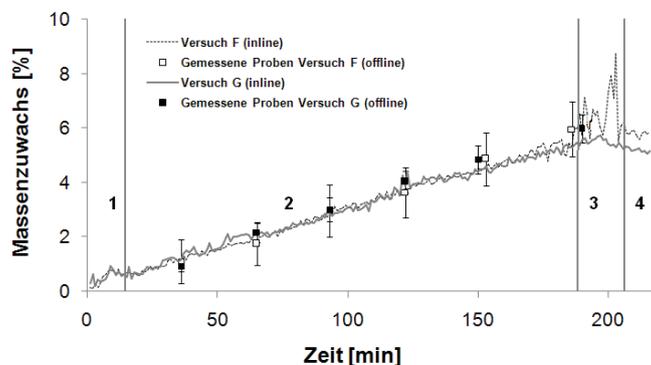


Abbildung 3-30: Vorhersage des Massenzuwachses (%) anhand der inline Messung; Vergleich mit Gravimetrie-Referenzwert ($n=30$; $M_w \pm \text{Stabw}$); Prozessabschnitte 1: Aufwärmphase, 2: Coatingphase, 3: Trocknungsphase, 4: Abkühlphase

Anhand der inline Messungen konnte der Prozessverlauf gut verfolgt werden (Abbildung 3-30). Der vorhergesagte Massenzuwachs stimmte gut mit dem bei der jeweiligen Coatingzeiten ermittelten Referenzwert überein (Tabelle 7-8, vgl. Kapitel 7). Beim Versuch F wurde die inline Messung kurz vor Beendigung des Sprühprozesses und während der Trocknungsphase durch Licht gestört, das die Ramanstreuung überdeckt und zu den Signalspitzen führte (vgl. auch Abbildung 7-3).

3.2.5.5 Zusammenfassung

Es konnte gezeigt werden, dass die Ramanspektroskopie ein geeignetes PAT-Instrument für das Wirkstoffcoating darstellt. Mit Hilfe des erstellten multivariaten Modells war es möglich, anhand der inline Messungen die auf den Placebotabletten aufgetragene Diprophyllinmenge im Prozess quantitativ zu bestimmen. Weiterhin wurde gezeigt, dass die Ramanspektroskopie im Gegensatz zur Gravimetrie spezifisch das Coatingmaterial erfasst. Die Ramanspektren enthalten chemische Informationen über das Coatingmaterial, womit die im Laufe des Prozesses erfolgten Veränderungen in den Spektren im direkten Zusammenhang mit dem Coatingfortschritt stehen. Neben dem Zuwachs des analytischen Signals vom Coatingmaterial kann auch die durch den Coatingauftrag herbeigeführte Abnahme des Kernsignals als Indikator dienen, den Prozessverlauf zu verfolgen. Aber es ist bisher nicht möglich, mit der Ramanspektroskopie die Gleichmäßigkeit des Überzugs einer Tablette zu bestimmen und im Falle der inline Messungen die Überzugsinhomogenitäten zwischen den Tabletten zu detektieren, weil jede erfolgte Messung im Prozess einen Durchschnittswert mehrerer Tabletten darstellt. Weiterhin war es auch möglich, bei genügend hoher Konzentration des Diprophyllins in der Sprühflüssigkeit bzw. bei genügend aufgetragener Menge den Auftrag auf Diprophyllintabletten zu verfolgen. Hier kommt die technische Besonderheit der P^hAT-Sonde zum Tragen, die mit einer Eindringtiefe des Laserspots von ungefähr 2 mm auch nach dem Prozess den Kern ausreichend detektiert. Da sich die Zusammensetzung der Sprühflüssigkeit und der Diprophyllintabletten voneinander unterscheiden, kann der Prozess auch durch die inline Messungen verfolgt werden, wenn die Konzentration des Diprophyllins in der Sprühflüssigkeit stark erniedrigt wird. Die Veränderungen in den Spektren, die im Laufe des Prozesses durch die anderen Komponenten der Sprühflüssigkeit herbeigeführt werden, können verwendet werden, den Prozess zu verfolgen. Dadurch aber verlieren die in den Ramanspektren enthaltenen Informationen die Spezifität für das Diprophyllin und führen zu weniger genauen Vorhersagen der Diprophyllinmenge.

3.3 Anwendung des Modells beim Scale up vom Laborcoater BFC 5 auf den BFC 50 Tripan

3.3.1 Einleitung und Zielsetzung

Ziel der folgenden Untersuchungen war es, das in Kapitel 3.1 für den BFC 5 Laborcoater erstellte Modell auf den Coating Prozess am BFC 50 Tripan anzuwenden, und den Coatingauftrag im Scale up anhand der inline Messungen zu verfolgen

3.3.2 Anwendung des im Laborcoater BFC 5 erstellten Modells

Mit Hilfe des in Kapitel 3.1 erstellten Modells wurde versucht, anhand der inline Messungen den Coatingprozess beim Scale up auf den BFC 50 Tripan zu verfolgen. Es wurden zwei Versuche durchgeführt (Versuch A und B). Im Vergleich zu den vorherigen Versuchen am BFC 5 wurde am BFC 50 Tripan statt einer 3,5 kg Charge jeweils eine 30 kg Charge gecoatet. Abbildung 3-31 zeigt, dass es auch beim Scale up Versuch am BFC 50 Tripan möglich ist, den Coatingverlauf mit dem in Kapitel 3.1 erstellten Modell zu verfolgen. Bei beiden Versuchen (A und B) stimmt die anhand der inline Messung vorhergesagte Diprophyllinmenge gut mit den ermittelten Referenzwerten bei den entsprechenden Coatingzeiten überein. Beim Versuch A wurde der Coatingvorgang ungefähr 12 min unterbrochen (vgl. Kapitel 6.3.4.1), was anhand der inline Messungen auch zu erkennen ist.

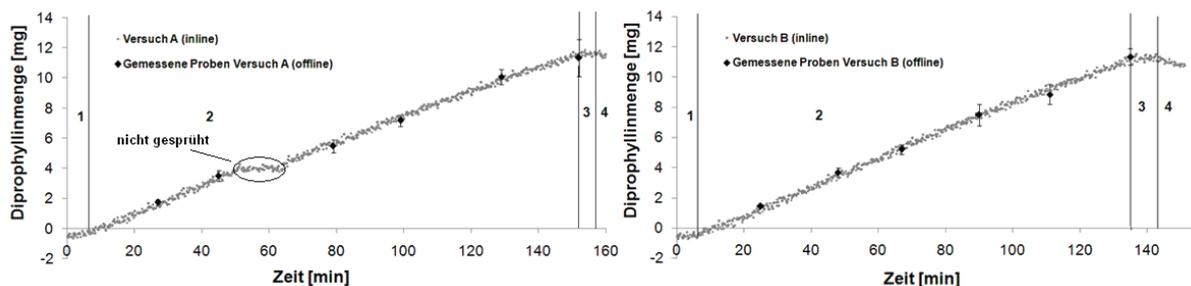


Abbildung 3-31: Vorhersage der aufgetragenen Diprophyllinmenge (mg) aus Versuch A und B anhand der inline Messung mit Hilfe des in Kapitel 3.1 erstellten Modells; Vergleich mit UV-Referenzwert ($n=9$; $M_w \pm \text{Stabw}$); Prozessabschnitte 1: Aufwärmphase, 2: Coatingphase, 3: Trocknungsphase, 4: Abkühlphase

Am Anfang des Prozesses wird während der Aufwärmphase bei beiden Versuchen ein negativer Wert vorhergesagt. Die Vorhersage der aufgetragenen Diprophyllinmenge der während des Prozesses gezogenen Proben beider Versuche (A und B) durch die offline Messungen ergab einen RMSEP von 0,82 mg (Versuch A; $n = 42$, 0 mg bis 12,3 mg Diprophyllin) bzw. einen RMSEP von 0,74 mg (Versuch B; $n = 42$, 0 mg bis 12,4 mg Diprophyllin). Im Vergleich zu der Vorhersagegenauigkeit, die bei der Überprüfung des Modells im Kapitel 3.1 erhalten wurde (vgl. Tabelle 3-4), erhält man deutlich schlechtere Ergebnisse. Die beim Scale up verwendeten Placebotabletten (Charge 2) entsprachen in der

Zusammensetzung (vgl. Kapitel 6.1.2) denen der in Kapitel 3.1 verwendeten Tabletten (Charge 1), entstammen aber einer anderen Charge. Abbildung 3-32 (a) zeigt das Ramanspektrum der bei der Modellerstellung am BFC 5 verwendeten Placebotabletten (Charge 1) im Vergleich zum (b) Ramanspektrum der beim Versuch am BFC 50 Tripan verwendeten Placebotabletten (Charge 2). Im Vergleich zum Ramanspektrum der Placebotabletten der Charge 2 hatte das Spektrum der Placebotabletten der Charge 1 ein deutlich stärkeres Hintergrundsignal, das zur systematischen Abweichung von der Grundlinie führt (Basislinienseffekt).

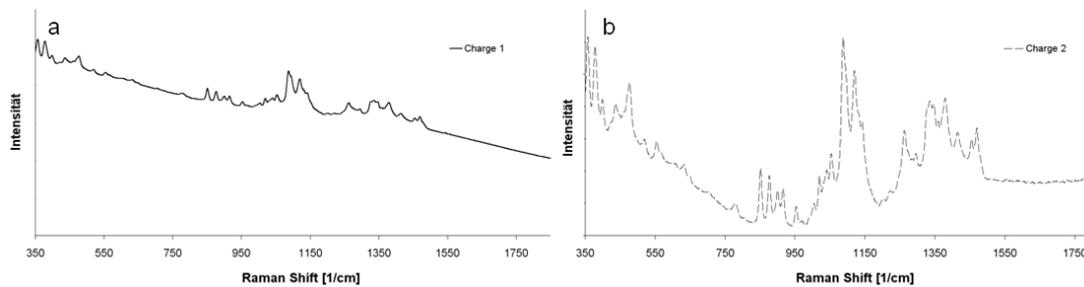


Abbildung 3-32: Erhaltenes Durchschnittsspektrum (je n=6) der (a) beim BFC 5 (Charge 1) und (b) BFC 50 Tripan (Charge 2) verwendeten Placebotabletten (ohne Datenvorbehandlung)

Dieser Basislinienseffekt enthält keine chemische Information und kann von Verunreinigungen in der Probe entstehen, die zur Fluoreszenz führen und damit das Ramanspektrum überdecken (vgl. Kapitel 1.4.1). Das Hintergrundsignal war so stark, dass im Ramanspektrum der Placebotabletten der Charge 1 die charakteristischen Peaks weniger ausgeprägt waren als im Vergleich zum Ramanspektrum der Charge 2.

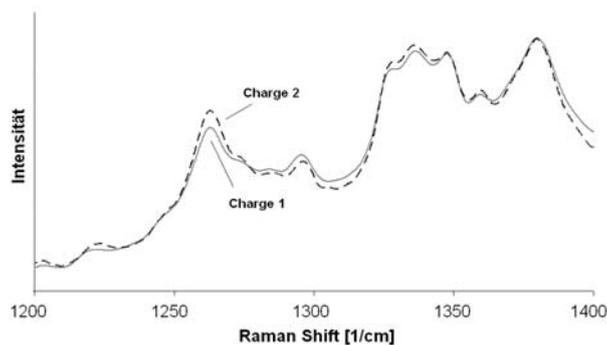


Abbildung 3-33: Erhaltenes Durchschnittsspektrum (je n=6) der beim BFC 5 (Charge 1) und BFC 50 Tripan (Charge 2) verwendeten Placebotabletten nach Datenvorbehandlung

Abbildung 3-33 zeigt, dass auch nach der Datenvorbehandlung (Basislinienkorrektur, SNV) im Wellenzahlbereich 1200-1400 cm^{-1} und Normierung auf den Peak 1380 cm^{-1} die Ramanspektren der von beiden Chargen verwendeten Placebotabletten nicht deckungsgleich sind. Als mögliche Ursachen kommen noch vorhandene Fließ- bzw. Schmiermittel (z.B. hochdisperse Kieselsäure bzw. Magnesiumstearat), die bei der Tablettenherstellung verwendet

wurden, in Frage. Diese Hilfsstoffe könnten eventuell bei Charge 1 nicht richtig durch Entstauben entfernt worden sein. Weiterhin können sich auch die anderen verwendeten Hilfsstoffe bei beiden Chargen unterscheiden. Beide Chargen hatten die gleiche Zusammensetzung, aber die verwendeten Hilfsstoffe entstammten einer anderen Charge, wodurch es zu Basislinieneffekten kommen kann. Dies führte sowohl für die inline Messungen als auch für die offline Messungen zu Ungenauigkeiten in der Vorhersage der aufgetragenen Diprophyllinmenge.

3.3.3 Neue Modellerstellung

Aufgrund der in Kapitel 3.3.2 aufgezeigten Unterschiede der für die Versuche am BFC 5 und BFC 50 verwendeten Chargen, wurde analog wie beim Versuch am BFC 5 (vgl. Kapitel 3.2.4.2) ein neues Modell für die Versuche am BFC 50 Tripan erstellt (vgl. Kapitel 6.3.4). Für die Modellerstellung wurde der Probensatz vom Versuch A ($n=42$, 0 mg bis 12,3 mg Diprophyllin) verwendet, der einen RMSEC von 0,34 mg ergab. Der Probensatz vom Versuch B ($n=42$; 0 mg bis 12,4 mg Diprophyllin) diente zur Überprüfung der Vorhersagegenauigkeit und ergab einen RMSEP von 0,55 mg. Im Vergleich zu Kapitel 3.3.2 hat sich die Vorhersage des Probensatzes des Versuchs B verbessert. Weiterhin zeigt Abbildung 3-34 auch, dass am Anfang des Prozesses während der Aufwärmphase bei beiden Versuchen kein negativer Wert mehr vorhergesagt wird. Dies ist darauf zurückzuführen, dass in diesem Fall für die Modellerstellung dieselbe Charge der Placebotabletten wie die für die am BFC 50 Tripan durchgeführten Versuche verwendet wurde.

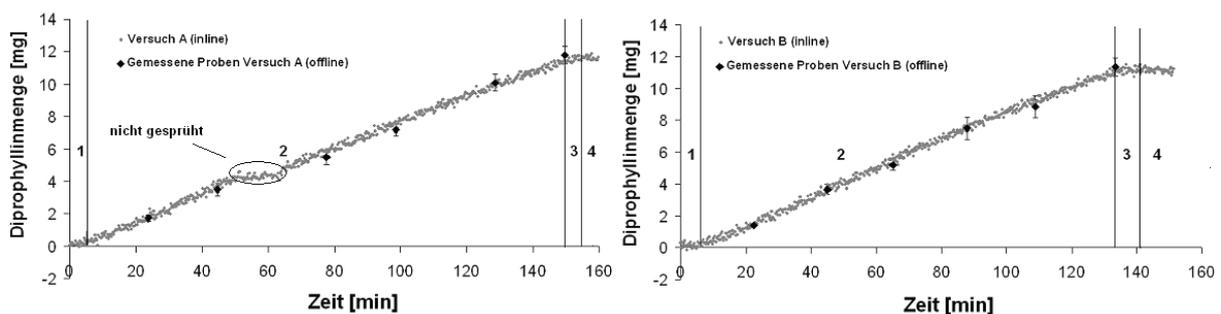


Abbildung 3-34: Vorhersage der aufgetragenen Diprophyllinmenge (mg) aus Versuch A und B anhand der inline Messung mit Hilfe des neu erstellten Modells; Vergleich mit UV-Referenzwert ($n=9$; $M_w \pm \text{Stabw}$); Prozessabschnitte 1: Aufwärmphase, 2: Coatingphase, 3: Trocknungsphase, 4: Abkühlphase

Bei der Untersuchung der beiden Datensätze vom Versuch am BFC 5 Laborcoater (Charge 1) und dem Versuch am BFC 50 Tripan (Charge 2) zur Modellerstellung (vgl. Kapitel 3.1 und 3.3.3) mit Hilfe der PCA erkennt man, dass die 1. Hauptkomponente zwischen der aufgetragenen Diprophyllinmenge unterscheidet und ungefähr 77% der Varianz in den X-Daten erklärt. Die 2. Hauptkomponente unterscheidet eindeutig zwischen beiden Chargen und

beschreibt mit ungefähr 19% noch einen beachtlichen Anteil der Varianz in den X-Daten. Damit wird zwar die größte Varianz in den Ramanspektren (X-Daten) durch die aufgetragene Diprophyllinmenge hervorgerufen. Aber die von den Placebotabletten der Charge 1 hervorgerufene starke systematische Abweichung von der Grundlinie beeinflusst die Vorhersagegenauigkeit des Modells, wenn die auf Tabletten der Charge 2 aufgetragene Diprophyllinmenge bestimmt werden soll. Daher kam es bei Durchführung der Coatingversuche mit der Charge 2 am BFC 50 Tripan zu Ungenauigkeiten bei der Vorhersage der aufgetragenen Diprophyllinmenge durch das mit Charge 1 erstellte Modell.

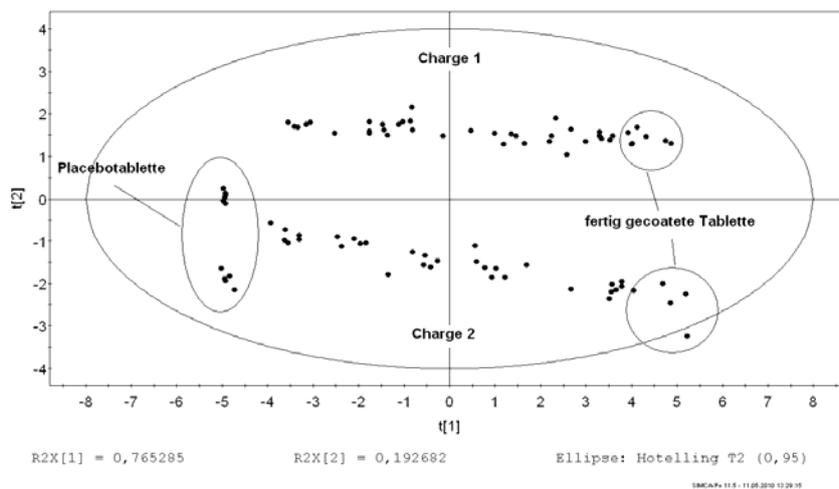


Abbildung 3-35: PCA der Datensätze zur Modellerstellung der Charge 1 (Kapitel 3.1) und Charge 2 (Kapitel 3.3)

3.3.4 Zusammenfassung

Aufgrund der bei den Versuchen verwendeten unterschiedlichen Chargen kam es bei der Verwendung des für den BFC 5 Laborcoater erstellten Modells (Charge 1) zu Ungenauigkeiten in der Vorhersage bei den Scale up Versuchen am BFC 50 Tripan (Charge 2). Es konnte aber gezeigt werden, dass bei Verwendung von Tabletten derselben Charge zur Modellerstellung auch der Prozess am BFC 50 Tripan gut verfolgt werden kann. Anhand der inline Messungen konnte die aufgetragene Diprophyllinmenge auch beim Scale up auf eine 30 kg Charge vorhergesagt werden.

3.4 Vergleich verschiedener Datenvorbehandlungen und unterschiedlicher chemometrischer Verfahren zur Modellbildung

3.4.1 Einleitung und Zielsetzung

Unter Chemometrie versteht man eine chemische Teildisziplin, die mathematische und statistische Methoden nutzt, um chemische Verfahren und Experimente auszuwerten, und damit so ein Maximum an chemisch relevanten und problembezogenen Informationen aus den experimentellen Messdaten zu gewinnen [116,117]. Im Gegensatz zu der univariaten Kalibrierung (vgl. Kapitel 3.4.3.4) werden nicht nur ein spektraler Datenpunkt sondern das gesamte Spektrum bzw. geeignete spektrale Bereiche zur Modellerstellung herangezogen. Ziel der folgenden Versuche war es, die Eignung der unterschiedlichen chemometrischen Verfahren und Datenvorbehandlungen zur Modellerstellung zu untersuchen. Neben der PLS wurde ein multivariates Modell mit Hilfe der MCR für den Bereich 1200-1400 cm^{-1} erstellt. Weiterhin wurde zum Vergleich eine univariate Kalibrierung durch Integration der Flächen unter der Kurve von für das Diprophyllin charakteristischen Peaks durchgeführt. Um die Robustheit der univariaten Methode zu erhöhen, wurde zusätzlich eine Kalibrierung mit Cyclohexan als externem Standard durchgeführt, der simultan bei jeder Messung mitgemessen wurde.

3.4.2 Datenquelle

Um die verschiedenen Datenvorbehandlungen und chemometrischen Verfahren zu vergleichen, wurden die durch die Ramanmessung erhaltenen Daten aus Kapitel 3.2 von Versuch A und B verwendet. Dabei wurde jeweils analog zum Kapitel 3.2.4.2 der Datensatz der Kalibrierung von Versuch A (n=48, 0 mg bis 12,7 mg Diprophyllin) zur Erstellung der verschiedenen Modelle verwendet, die anschließend mit Hilfe eines unabhängigen Validierungssets (Versuch B, n=42, 1,1 mg bis 13,4 mg Diprophyllin) überprüft wurden. Weiterhin wurde anhand der inline Messungen von Versuch A und B mit Hilfe der verschiedenen Modelle die aufgetragene Diprophyllinmenge in Abhängigkeit von der Coatingzeit vorhergesagt.

Für die univariate Regression mit dem externen Standard erfolgten die Kalibrierung und die Validierung jeweils mit einem neuen Tablettenset (vgl. Kapitel 6.4.2.3).

3.4.3 Auswahl des geeigneten spektralen Bereichs und Vergleich der Datenvorbehandlungen bei der Modellerstellung mit Hilfe der PLS

3.4.3.1 Einleitung

Als wichtige Parameter, die die Qualität des erstellten Modells bestimmen, sind zu nennen:

- Auswahl des geeigneten spektralen Bereichs
- Geeignete Datenvorbehandlungen
- Auswahl geeigneter Anzahl an Hauptkomponenten (vgl. Kapitel 3.1.3)
- Geeigneter Datensatz zur Modellerstellung (vgl. Kapitel 3.1.3 und 6.1.5.2)

Mit der Auswahl des geeigneten spektralen Bereichs werden Bereiche ohne Informationen ausgeschlossen. Dadurch werden die Einbindung von Beiträgen von Störkomponenten und irrelevante Informationen (spektralen Rauschens) in das Modell verhindert, die die Qualität des Modells verschlechtern. Geeignete Datenvorbehandlungen heben die chemische Information in den spektralen Daten hervor (vgl. Kapitel 6.4.1). Dies verbessert die Korrelation der spektralen Daten (Ramanspektren) mit der gesuchten Y-Variable (aufgetragene Diprophyllinmenge) durch den PLS-Algorithmus und damit auch das Modell.

3.4.3.2 Partial Least Squares (PLS)

3.4.3.2.1 Einleitung

Es wurde unter Verwendung verschiedener spektraler Bereiche ein PLS Modell erstellt, wobei dabei jeweils der Einfluss der unterschiedlichen Datenvorbehandlung untersucht wurde. Bei der vorliegenden Arbeit sollte der Prozessverlauf des Auftrags des Modellarzneistoffs Diprophyllin mit Hilfe der Ramanspektroskopie verfolgt werden. Daher eignen sich die Wellenzahlen der charakteristischen Peaks des Diprophyllins (vgl. Kapitel 3.1.3, Abbildung 3-1) als spektrale Bereiche für die Modellerstellung. In Abbildung 7-5 (vgl. Kapitel 7) erkennt man den Intensitätszuwachs der charakteristischen Peaks des Diprophyllins in Abhängigkeit von der Coatingzeit. Dementsprechend wurden neben dem Bereich $1200\text{-}1400\text{ cm}^{-1}$ auch zum Vergleich die Bereiche $500\text{-}600\text{ cm}^{-1}$, $1550\text{-}1720\text{ cm}^{-1}$ und $350\text{-}1800\text{ cm}^{-1}$ für die Modellerstellung mit Hilfe der PLS verwendet (vgl. Kapitel 6.4.2.1). Zusätzlich wurde durch die Verwendung aller drei für das Diprophyllin charakteristischen Wellenzahlbereiche ($500\text{-}600\text{ cm}^{-1}$, $1200\text{-}1400\text{ cm}^{-1}$ und $1550\text{-}1720\text{ cm}^{-1}$) für die Modellerstellung versucht, die spektrale Information pro Hauptkomponente zu maximieren. Aufgrund der in den Ramanspektren vorhandenen wellenlängenabhängigen systematischen Abweichung von der Grundlinie (multiplikativer Basislinienseffekt), führte jedoch die Verwendung der drei

Wellenzahlbereiche für die Modellerstellung zu schlechteren Ergebnissen (vgl. Kapitel 7, Abbildung 7-6).

3.4.3.2.2 Wellenzahlbereich 1200-1400 cm^{-1}

Tabelle 3-16 zeigt den RMSEC bzw. den RMSEP und die jeweiligen BIAS in Abhängigkeit von der Datenvorbehandlung.

Tabelle 3-16: Überprüfung des PLS-Modells (1200-1400 cm^{-1}) in Abhängigkeit von der Datenvorbehandlung anhand des RMSEC (n=48), RMSEP (n=42) und der jeweiligen BIAS

Vorbehandlung	Hauptkomponenten	RMSEC	BIAS (Kalib.)	RMSEP	BIAS (Valid.)
-	3	0,33	-0,000004	0,60	-0,09
SNV	3	0,24	0,000002	0,43	0,11
MSC	2	0,22	-0,000001	0,89	0,29
1. Ableitung	2	0,53	-0,000001	0,62	0,05
2. Ableitung	3	0,41	0,000002	0,79	0,06

Anhand der RMSEC und dem zugehörigen BIAS erkennt man, dass die Kalibrierengenauigkeit in allen Fällen gegeben ist, wobei durch die Vorbehandlung der Daten mittels SNV und MSC die besten Ergebnisse erzielt werden. Die Überprüfung der jeweiligen Modelle mit dem unabhängigen Testset (RMSEP) zeigt, dass bei Verwendung des Wellenzahlbereiches 1200-1400 cm^{-1} die SNV die geeignetste Methode für die Datenvorbehandlung ist.

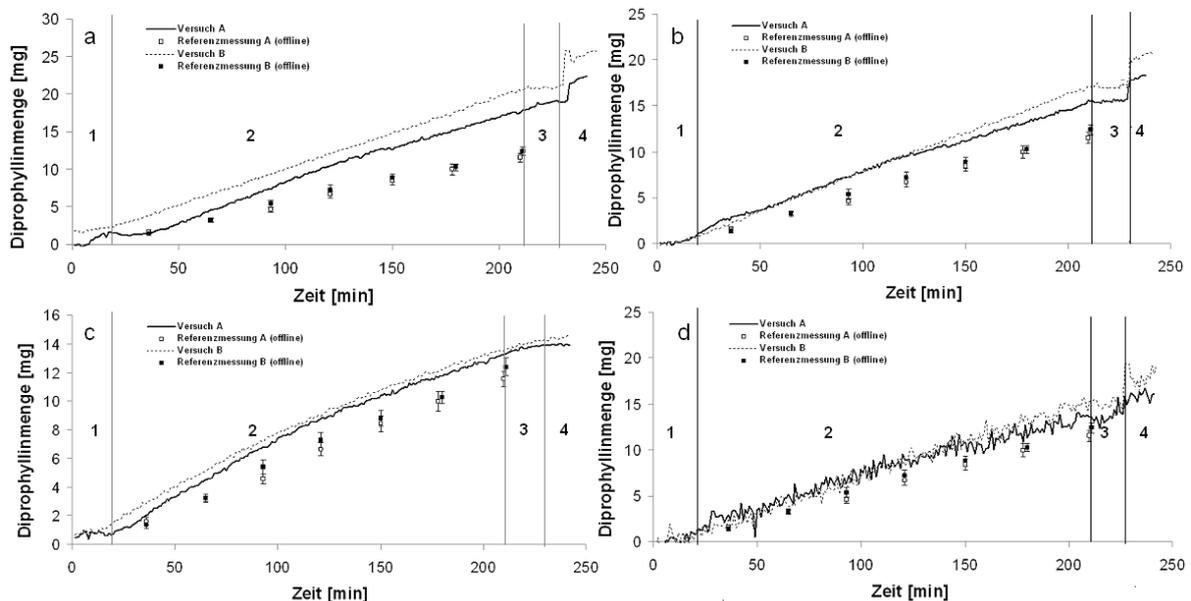


Abbildung 3-36: Vorhersage der aufgetragenen Diprophyllinmenge (mg) anhand der inline Messung in Abhängigkeit von der Datenvorbehandlung (1200-1400 cm^{-1}); (a) ohne Vorbehandlung, (b) 1. Ableitung, (c) MSC, (d) 2. Ableitung; Vergleich mit UV-Referenzwert (n=9; $M_w \pm \text{Stabw}$);
Prozessabschnitte 1: Aufwärmphase, 2: Coatingphase, 3: Trocknungsphase, 4: Abkühlphase

Dies bestätigt die Vorhersage der aufgetragenen Diprophyllinmenge anhand der inline Messung (vgl. Abbildung 3-36). Bei der Datenvorbehandlung mit Hilfe der SNV werden die besten Ergebnisse erzielt (vgl. Kapitel 3.2.4.2, Abbildung 3-17). Wenn keine Datenvorbehandlung oder eine 1. bzw. 2. Ableitung erfolgt (Abbildung 3-36 a, b und d),

erkennt man, dass es im Verlauf der inline Messungen am Prozessende zu einer Stufe kommt, die auf die Reduzierung der Trommeldrehzahl (vgl. Kapitel 3.5.2) von 16 UpM (Coating- und Trocknungsphase) auf 5 UpM (Abkühlphase) zurückzuführen ist (vgl. Tabelle 6-5).

Die MSC (Abbildung 3-36 c), die genau wie die SNV Streueffekte korrigiert (vgl. Kapitel 6.4.1.2), eliminiert wie die SNV diese Stufe, die aufgrund der erhaltenen Intensitätsunterschiede des Ramansignals bei unterschiedlichen Trommeldrehzahlen erhalten wird (vgl. Kapitel 3.5.2, Abbildung 3-40). Aber weil die MSC die Spektren auf ein Mittelwertspektrum (Referenzspektrum) angleicht, wird die Methode stark von Spektren beeinflusst, die deutlich von den anderen abweichen. So wird die MSC durch den plötzlichen Intensitätsanstieg am Prozessende stark beeinflusst, das sich auf die Vorhersage der Diprophyllinmenge durch die inline Messungen auswirkt. Im Gegensatz zu den anderen Methoden ist kein linearer Verlauf mehr während der Coatingphase gegeben. Trotz der vorherigen Glättung mit Hilfe der Savitzky-Golay-Glättung erkennt man anhand der Abbildung 7-7 (a) und (b) (vgl. Kapitel 7), dass das Rauschen in den Spektren durch die Vorbehandlung mit der Ableitung zunimmt (vgl. Kapitel 6.4.1.4) und damit die Vorhersagegenauigkeit des Modells negativ beeinflusst. Besonders kritisch ist es im Fall der inline Messung, wo die erhaltenen Ramanspektren durch Veränderungen der Messbedingungen im Prozess beeinflusst (vgl. Kapitel 3.1.5) werden. Durch Ableitungen werden bestimmte Strukturen in den durch die inline Messung erhaltenen Spektren hervorgehoben, die nicht im Zusammenhang mit der aufgetragenen Diprophyllinmenge stehen. Dies erklärt die schlechte Vorhersage der Diprophyllinmenge anhand der inline Messung. Nur im Falle der SNV und der MSC erhält man störfreie Spektren durch die inline Messungen (vgl. Kapitel 7, Abbildung 7-7 (c) und (d)). Bei beiden ist der Intensitätsanstieg der für Diprophyllin charakteristischen Peaks in Abhängigkeit von der Coatingzeit zu erkennen, wobei die SNV aufgrund der individuellen Normierung einzelner Spektren (vgl. Kapitel 6.4.1.3) für die inline Messung geeigneter ist.

3.4.3.2.3 Wellenzahlbereich 500-600 cm⁻¹

Bei der Verwendung des Bereichs 500-600 cm⁻¹ statt 1200-1400 cm⁻¹ sind mehrere Einflussfaktoren zu bedenken. Zum einen entspricht der Wellenzahlbereich 500-600 cm⁻¹ einer längeren Wellenlänge, womit eine inhomogene Verteilung der Streuzentren (vgl. Kapitel 6.4.1.1) in diesem spektralen Bereich einen schwächeren Einfluss hat [75]. Weiterhin ist im Wellenzahlbereich 500-600 cm⁻¹ kein charakteristisches Signal der Placebotablette enthalten. Bei Beobachtung des Prozesses anhand der inline Messungen hatte man bei 1200-1400 cm⁻¹ zwei Anhaltspunkte. Neben dem Anstieg der Intensität der für das aufgetragene Diprophyllin

charakteristischen Peaks konnte auch die Abschwächung des Kerns beobachtet werden (vgl. Kapitel 3.1.4.2, Abbildung 3-10). Dadurch steckt mehr Informationsgehalt in den Spektren, die mit dem Coatingverlauf in Zusammenhang gebracht werden konnten.

Tabelle 3-17 zeigt, dass bis auf die 2. Ableitung in allen Fällen eine gute Kalibrierengenauigkeit erreicht wird, die aber im Vergleich zu den Modellen in Kapitel 3.4.3.2.2 schlechter ist (vgl. Tabelle 3-16). Anhand des RMSEP erkennt man, dass wie erwartet die Korrektur von Streueffekten durch SNV und MSC zu keiner Verbesserung der Vorhersagegenauigkeit führt, wobei es im Falle der MSC sogar zur erheblichen Verschlechterung der Vorhersagegenauigkeit kommt.

Tabelle 3-17: Überprüfung des PLS-Modells (500-600 cm^{-1}) in Abhängigkeit von der Datenvorbehandlung anhand des RMSEC (n=48), RMSEP (n=42) und der jeweiligen BIAS

Vorbehandlung	Hauptkomponenten	RMSEC	BIAS (Kalib.)	RMSEP	BIAS (Valid.)
-	3	0,50	0,000001	0,47	0,08
SNV	3	0,53	-0,00003	0,74	0,17
MSC	3	0,45	0,000002	1,11	0,11
1. Ableitung	3	0,35	0,00003	0,61	0,008
2. Ableitung	2	0,82	0,00002	1,38	0,68

Die Vorhersage der aufgetragenen Diprophyllinmenge anhand der inline Messung zeigt, dass dieser Bereich weniger geeignet ist für die Modellerstellung (Abbildung 7-8, vgl. Kapitel 7). Für die Modellerstellung wurde nur ein kleiner Bereich verwendet, dessen hauptsächliche Information durch einen Peak (556 cm^{-1}) gegeben ist. Im Vergleich zum Wellenzahlbereich 1200-1400 cm^{-1} sind im Modell nun weniger spektrale Informationen pro Hauptkomponente enthalten, die den Zusammenhang der Veränderungen in den Spektren mit der aufgetragenen Diprophyllinmenge erklären.

3.4.3.2.4 Wellenzahlbereich 1550-1720 cm^{-1}

In diesem Wellenzahlbereich ist analog wie im Bereich 500-600 cm^{-1} kein charakteristischer Peak der Placebotablette vorhanden. Insgesamt gibt es in diesem Bereich drei für das Diprophyllin charakteristische Peaks, die die spektrale Information pro Hauptkomponente damit erhöhen.

Tabelle 3-18: Überprüfung des PLS-Modells (1550-1720 cm^{-1}) in Abhängigkeit von der Datenvorbehandlung anhand des RMSEC (n=48), RMSEP (n=42) und der jeweiligen BIAS

Vorbehandlung	Hauptkomponenten	RMSEC	BIAS (Kalib.)	RMSEP	BIAS (Valid.)
-	3	0,42	-0,003	0,65	0,26
SNV	3	0,30	-0,0003	0,48	0,002
MSC	3	0,29	-0,000001	0,45	-0,03
1. Ableitung	2	0,50	0,000001	0,65	-0,02
2. Ableitung	2	0,60	0,0000001	1,50	0,24

Die berechneten RMSEC (vgl. Tabelle 3-18) zeigen, dass bei allen Fällen die Kalibrierengenauigkeit gegeben ist. Die besten Modelle werden bei der Verwendung von MSC und SNV zur Datenvorbehandlung erhalten, die auch die beste Vorhersagegenauigkeit haben. Dies kann man mit dem größeren Einfluss von Streueffekten aufgrund der längeren Wellenzahl bzw. kürzeren Wellenlänge erklären, die durch die Vorbehandlung mit MSC und SNV korrigiert werden.

Die Vorhersage der aufgetragenen Diprophyllinmenge anhand der inline Messungen ist mit den Modellen, die mittels MSC und SNV vorbehandelt wurden, möglich (Abbildung 7-9, vgl. Kapitel 7). Deren Vorhersage ist im Vergleich zum erstellten Modell in Kapitel 3.2 (Wellenzahlbereich 1200-1400 cm^{-1}) weniger genau. Dies kann man darauf zurückführen, dass in diesem Wellenzahlbereich keine charakteristischen Peaks der Placebotablette zu finden sind. Durch deren Signalabschwächung kommen pro Hauptkomponente mehr Informationen dazu, die im Zusammenhang mit dem Prozessverlauf stehen.

3.4.3.2.5 Wellenzahlbereich 350-1800 cm^{-1}

Auch bei der Verwendung des gesamten spektralen Bereichs erhält man die besten Modelle unter Verwendung von SNV und MSC zur Datenvorbehandlung. Sowohl die Kalibrierengenauigkeit als auch die Vorhersage der aufgetragenen Diprophyllinmenge des unabhängigen Validierungssets zeigen gute Ergebnisse (vgl. Tabelle 3-19).

Tabelle 3-19: Überprüfung des PLS-Modells (350-1800 cm^{-1}) in Abhängigkeit von der Datenvorbehandlung anhand des RMSEC (n=48), RMSEP (n=42) und der jeweiligen BIAS

Vorbehandlung	Hauptkomponenten	RMSEC	BIAS (Kalib.)	RMSEP	BIAS (Valid.)
-	4	0,43	-0,06	0,83	0,55
SNV	3	0,32	0,000001	0,34	0,005
MSC	3	0,32	-0,000001	0,34	0,005
1. Ableitung	2	0,52	-0,006	0,63	0,04
2. Ableitung	2	0,51	-0,000002	1,18	0,14

Für die Erstellung des Modells zur Verfolgung des Coatingverlaufs anhand von inline Messungen ist die Verwendung des gesamten spektralen Bereichs jedoch nicht geeignet (Abbildung 7-10, vgl. Kapitel 7). Zwar sind umso mehr spektrale Informationen pro Hauptkomponente verfügbar je größer der verwendete Wellenzahlbereich für die Modellerstellung ist. Aber damit wachsen die Beiträge von Störkomponenten oder des spektralen Rauschens. Diese Gefahr besteht insbesondere bei den inline Messungen, was die Ergebnisse zeigen. Neben den Veränderungen der Messbedingungen muss man beachten, dass die Datenvorbehandlung erschwert wird. Weil das Ausmaß der Streueffekte auch von der Wellenlänge abhängig ist, sind die einzelnen Wellenzahlbereiche des Spektrums unterschiedlich betroffen.

3.4.3.3 Multivariate Curve Resolution (MCR)

In Abbildung 3-37 ist das Ergebnis der MCR dargestellt. Der RMSEC von 0,26 mg (n=48) und der RMSEP von 0,37 mg (n=42) zeigen die gute Kalibrierengenauigkeit bzw. Vorhersagegenauigkeit des erstellten MCR-Modells. Die Daten wurden mittels SNV vorbehandelt, und es wurde der Wellenzahlbereich 1200-400 cm^{-1} für die Modellerstellung verwendet. Für das optimale MCR-Modell wurden zwei Hauptkomponenten verwendet. Diese chemisch interpretierbaren Basisspektren (vgl. Kapitel 6.4.2.2) entsprechen dem aufgetragenen Diprophyllin und der Placebotablette (Abbildung 3-9). Die MCR-Scores zeigen, dass der Beitrag der Placebotablette zum analytischen Signal sinkt und der Beitrag des Diprophyllins mit zunehmender Coatingzeit steigt (Abbildung 3-10, vgl. Kapitel 3.1.4.2). Um den Zusammenhang der Veränderungen in den Ramanspektren mit dem Auftrag an Diprophyllin optimal zu erklären, benötigt man beide Hauptkomponenten.

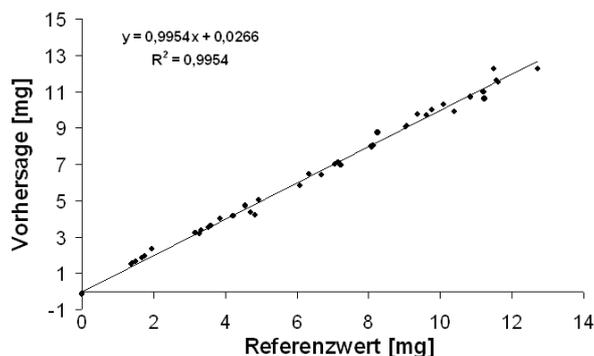


Abbildung 3-37: Erstelltes MCR-Modell (n=48)

Mit dem MCR-Modell war es möglich, anhand der inline Messungen die aufgetragene Diprophyllinmenge in Abhängigkeit von der Coatingzeit zu bestimmen (vgl. Abbildung 3-38).

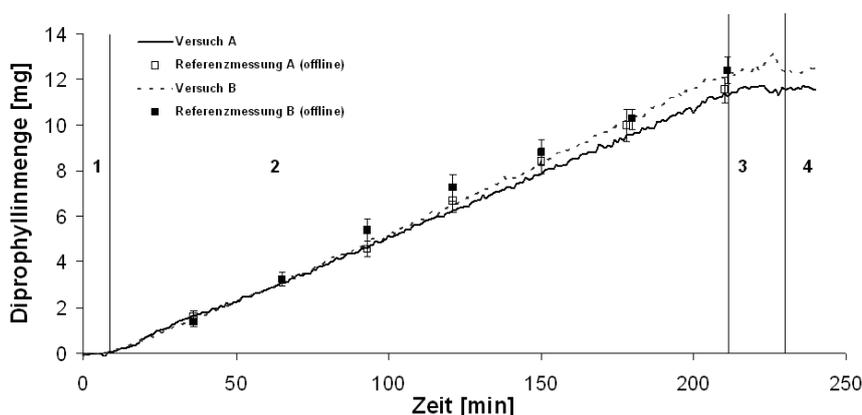


Abbildung 3-38: Vorhersage der aufgetragenen Diprophyllinmenge (mg) anhand der inline Messung mit Hilfe des erstellten MCR-Modells; Vergleich mit UV-Referenzwert (n=9; $M_w \pm \text{Stabw}$); Prozessabschnitte 1: Aufwärmphase, 2: Coatingphase, 3: Trocknungsphase, 4: Abkühlphase

Sowohl die Kalibrierengenauigkeit, die Vorhersage der aufgetragenen Diprophyllinmenge des unabhängigen Validierungssets, als auch die Vorhersage der Diprophyllinmenge anhand der

inline Messungen zeigten gute Ergebnisse. Im Vergleich zum erstellten PLS-Modell (vgl. Kapitel 3.2.4) werden gleichwertige Ergebnisse erzielt.

3.4.3.4 Univariate Regression

Im Vergleich zu den multivariaten Methoden wurde anhand der für das Diprophyllin charakteristischen Peaks eine univariate Regression durchgeführt. Für die univariate Regression eignen sich besonders die spektralen Bereiche, in denen nur die Peaks des Analyten existieren, die mit keinem Peak der Matrix überlappen. Für die univariate Regression wurden die Flächen unter den Kurven der Peaks mit den Maxima bei 1285 cm^{-1} (1275 cm^{-1} bis 1295 cm^{-1}), 1604 cm^{-1} (1590 cm^{-1} bis 1610 cm^{-1}) und 1690 cm^{-1} (1675 cm^{-1} bis 1705 cm^{-1}) integriert und mit der aufgetragenen Diprophyllinmenge korreliert. Dabei erfolgte jeweils eine univariate Regression mit und ohne Verwendung von Placebotabletten.

Tabelle 3-20: Überprüfung der univariaten Regression unter Verwendung verschiedener Banden anhand des RMSEC (n=48), RMSEP (n=42) und der jeweiligen BIAS

Bande	RMSEC	BIAS (Kalib.)	RMSEP	BIAS (Valid.)
Datenset 0 mg–12,7 mg Diprophyllin (n=48)				
1285 cm^{-1}	0,50	0,0008	0,65	0,32
1604 cm^{-1}	0,71	-0,0003	0,67	0,05
1690 cm^{-1}	0,60	0,0001	0,58	0,003
Datenset 1,37 mg–12,7 mg Diprophyllin (n=42)				
1285 cm^{-1}	0,52	0,0002	0,65	0,38
1604 cm^{-1}	0,69	0,00007	0,63	0,16
1690 cm^{-1}	0,62	0,0003	0,57	0,10

Die erhaltenen Ergebnisse zeigen, dass für alle Peaks eine gute Kalibrier- und Vorhersagegenauigkeit gegeben ist (Tabelle 3-20). Aufgrund der Auswahl von für das Diprophyllin charakteristischen Peaks für die Regression beeinflusst die Hinzunahme bzw. Entfernung der Placebotabletten vom Datensatz der Kalibrierung kaum die Kalibrier- bzw. Vorhersagegenauigkeit. Damit ist die univariate Regression eine geeignete Methode, die aufgetragene Diprophyllinmenge durch offline Messungen zu bestimmen. Abbildung 3-39 zeigt aber, dass die mit Hilfe der univariaten Regression erfolgte Kalibrierung für die Anwendung auf inline Messungen weniger geeignet ist. Bei inline Messungen kommen im Vergleich zu den offline Messungen Einflussfaktoren (vgl. Kapitel 3.1.5) hinzu, die das Messsignal beeinflussen und damit sich stark auf die erhaltenen Messergebnisse auswirken. Weil die aufgetragene Diprophyllinmenge direkt mit der integrierten Fläche unter der Kurve eines einzelnen Peaks korreliert wird, wirken sich Störungen im Messsignal wie Veränderungen der Peakbreite und Intensität direkt auf die vorhergesagte Diprophyllinmenge aus. Bei der Verwendung des Peaks 1604 cm^{-1} (Abbildung 3-39 (b)) für die Regression kann man für den Versuch A näherungsweise die aufgetragene Menge an Diprophyllin in

Abhängigkeit von der Coatingzeit von Versuch A vorhersagen. Aber im Gegensatz zum erstellten PLS-Modell sind größere Schwankungen der vorhergesagten Diprophyllinmenge zu erkennen, die von auftretenden Störungen im Messsignal hervorgerufen werden. Weiterhin ist es auch nicht möglich, den Prozessverlauf der unabhängigen Charge (Versuch B) zu verfolgen.

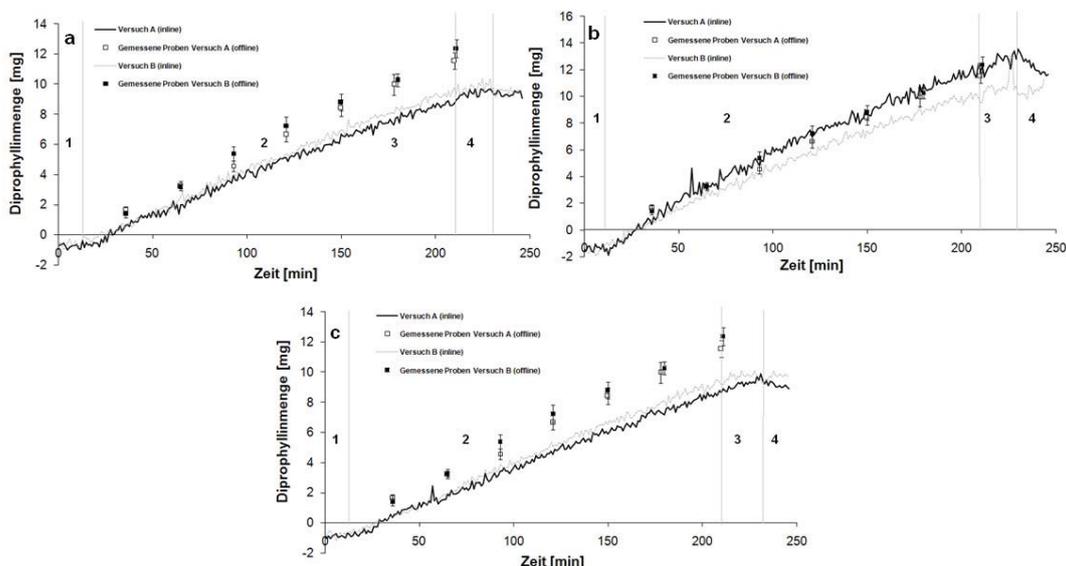


Abbildung 3-39: Vorhersage der aufgetragenen Diprophyllinmenge (mg) anhand der inline Messung mit Hilfe der univariaten Regression; (a) Peak 1285 cm^{-1} , (b) Peak 1604 cm^{-1} , (c) Peak 1690 cm^{-1} ; Vergleich mit UV-Referenzwert ($n=9$; $Mw \pm Stabw$); Prozessabschnitte 1: Aufwärmphase, 2: Coatingphase, 3: Trocknungsphase, 4: Abkühlphase

3.4.3.5 Untersuchung der Vergleichspräzision von der univariaten Regression im Vergleich zu der PLS und MCR

Die Schwankungen der Intensität des Anregungslasers sind problematisch bei der Ramanspektroskopie und wirken sich besonders bei der univariaten Regression aus. Um den Einfluss auf das erhaltene Ramansignal zu untersuchen, wurde für drei Proben mit unterschiedlich aufgetragener Diprophyllinmenge (90 min, 150 min und 208 min Coatingzeit) die Vergleichspräzision untersucht (vgl. Kapitel 3.1.4.6.3 und 6.4.2.3). Tabelle 3-21 zeigt die nach Integration der Fläche unter der Kurve von Peak 1604 cm^{-1} enthaltene Intensität der drei Proben an sechs unterschiedlichen Tagen.

Tabelle 3-21: Erhaltene Intensität des Peaks 1604 cm^{-1} an unterschiedlichen Tagen ($n=6$)

	208 min			150 min			90 min		
	Mw	Stabw	KI	Mw	Stabw	KI	Mw	Stabw	KI
1. Tag	4,24	0,09	0,08	3,55	0,17	0,13	2,13	0,09	0,07
2. Tag	3,06	0,19	0,15	2,48	0,14	0,11	1,54	0,11	0,09
3. Tag	4,54	0,25	0,20	3,63	0,16	0,13	2,42	0,12	0,10
4. Tag	3,46	0,11	0,09	2,71	0,25	0,2	1,90	0,11	0,09
5. Tag	3,87	0,07	0,05	3,32	0,14	0,11	2,00	0,21	0,16
6. Tag	3,31	0,22	0,18	2,59	0,07	0,06	1,66	0,11	0,09

Die Intensitätsschwankungen an den unterschiedlichen Tagen sind deutlich zu sehen und wirken sich stark auf die Analyseergebnisse der univariaten Regression aus. Bei der univariaten Regression wird der absolute Wert der Intensität direkt mit der aufgetragenen Diprophyllinmenge korreliert. Daher führen Intensitätsschwankungen des Anregungslasers zu Schwankungen des erhaltenen Ramansignals und damit zu falschen Vorhersagen der Diprophyllinmenge. Tabelle 3-22 zeigt, dass es an den unterschiedlichen Tagen bei der univariaten Regression zu erheblichen Schwankungen in der Vorhersage kommt.

Tabelle 3-22: Vorhersage der aufgetragenen Diprophyllinmenge [mg] mit Hilfe der univariaten Regression (Peak 1604 cm^{-1}) an unterschiedlichen Tagen (n=6)

	208 min			150 min			90 min		
	Mw	Stabw	KI	Mw	Stabw	KI	Mw	Stabw	KI
1. Tag	14,04	0,34	0,27	11,50	0,61	0,49	6,29	0,34	0,27
2. Tag	9,70	0,70	0,56	7,57	0,50	0,40	4,12	0,40	0,32
3. Tag	15,14	0,92	0,74	11,80	0,59	0,47	7,35	0,46	0,37
4. Tag	10,66	0,41	0,33	8,42	0,93	0,74	5,44	0,41	0,33
5. Tag	12,68	0,24	0,19	10,66	0,53	0,42	5,81	0,76	0,61
6. Tag	10,62	0,81	0,65	7,98	0,27	0,22	4,56	0,40	0,32

Bei den multivariaten Datenanalysen werden spektrale Bereiche zur Modellerstellung verwendet, wodurch die Methoden weniger empfindlich gegenüber Intensitätsschwankungen sind. Dies wird durch die Ergebnisse in Tabelle 3-23 und Tabelle 3-24 bestätigt. Zum Vergleich wurde für dieselben Proben die Vergleichspräzision mit Hilfe des erstellten MCR- (vgl. Kapitel 3.4.3.3) und PLS-Modells (vgl. Kapitel 3.2) untersucht. In beiden Fällen kommt es auch zu Schwankungen in der Vorhersage an den unterschiedlichen Tagen, die jedoch im Vergleich zu der univariaten Regression deutlich schwächer ausgeprägt sind.

Tabelle 3-23: Vorhersage der aufgetragenen Diprophyllinmenge [mg] mit Hilfe des erstellten MCR-Modells an unterschiedlichen Tagen (n=6)

	208 min			150 min			90 min		
	Mw	Stabw	KI	Mw	Stabw	KI	Mw	Stabw	KI
1. Tag	10,97	0,05	0,04	9,18	0,15	0,12	5,75	0,14	0,11
2. Tag	10,60	0,17	0,13	8,81	0,15	0,12	5,48	0,07	0,06
3. Tag	11,00	0,06	0,05	9,46	0,24	0,19	5,98	0,23	0,18
4. Tag	10,76	0,15	0,12	9,01	0,07	0,06	5,67	0,16	0,13
5. Tag	10,80	0,10	0,08	9,06	0,13	0,11	5,74	0,13	0,11
6. Tag	10,75	0,06	0,05	8,84	0,21	0,17	5,61	0,11	0,08

Tabelle 3-24: Vorhersage der aufgetragenen Diprophyllinmenge [mg] mit Hilfe des erstellten PLS-Modells an unterschiedlichen Tagen (n=6)

	208 min			150 min			90 min		
	Mw	Stabw	KI	Mw	Stabw	KI	Mw	Stabw	KI
1. Tag	10,43	0,09	0,07	8,64	0,04	0,03	5,85	0,04	0,04
2. Tag	10,13	0,04	0,03	8,21	0,07	0,05	5,21	0,10	0,08
3. Tag	10,47	0,08	0,07	8,68	0,03	0,02	5,87	0,03	0,02
4. Tag	10,23	0,05	0,04	8,39	0,05	0,04	5,63	0,06	0,05
5. Tag	10,28	0,06	0,05	8,47	0,05	0,04	5,73	0,06	0,05
6. Tag	10,22	0,05	0,04	8,29	0,10	0,08	5,48	0,08	0,07

Um die Intensitätsschwankungen des Anregungslasers auszugleichen, wurden die Messungen mit Hilfe des Peaks 1690 cm^{-1} als Referenzpeak ausgewertet, der damit als interner Standard diente. Tabelle 3-25 zeigt die erhaltene relative Intensität des Peaks 1604 cm^{-1} und verdeutlicht, dass unter Verwendung eines Referenzpeaks deutlich konstantere Ergebnisse erhalten werden. Weil sich die Intensitätsschwankungen auf das gesamte Ramanspektrum und somit auch auf den Referenzpeak auswirken, können Messungen an unterschiedlichen Tagen besser miteinander verglichen werden.

Tabelle 3-25: Erhaltene relative Intensität des Peaks 1604 cm^{-1} an unterschiedlichen Tagen unter Verwendung von Peak 1690 cm^{-1} als Referenzpeak (n=6)

	208 min			150 min			90 min		
	Mw	Stabw	KI	Mw	Stabw	KI	Mw	Stabw	KI
1. Tag	0,384	0,016	0,012	0,409	0,017	0,014	0,496	0,039	0,031
2. Tag	0,379	0,023	0,019	0,389	0,017	0,013	0,432	0,112	0,09
3. Tag	0,385	0,017	0,014	0,422	0,018	0,014	0,507	0,056	0,045
4. Tag	0,383	0,018	0,015	0,397	0,016	0,012	0,467	0,032	0,026
5. Tag	0,384	0,017	0,014	0,402	0,018	0,014	0,492	0,06	0,048
6. Tag	0,381	0,015	0,012	0,393	0,023	0,018	0,446	0,025	0,020
MW	0,383	0,002	0,002	0,402	0,012	0,010	0,474	0,030	0,024

In der vorliegenden Arbeit ist die Verwendung eines internen Standards nicht geeignet, um die Vergleichspräzision der univariaten Regression zu verbessern. Mit zunehmendem Coatingauftrag würde sich auch die Intensität des Referenzpeaks ändern, wobei entweder eine Abschwächung (Tablettenkern) oder eine Verstärkung (Coatingmaterial) erfolgt (vgl. Kapitel 3.1.4.3). Damit ist es nicht mehr möglich, die sich ergebende Intensitätsänderung des zu analysierenden Peaks in einen vernünftigen Zusammenhang mit der Auftragsmenge zu bringen. Daher muss bei der Auswahl des Referenzpeaks für die univariate Regression beachtet werden, dass es nicht zur Überlappung mit dem zu analysierenden Peak kommt, und dass er sich während des Prozesses nicht verändert.

Da sich kein geeigneter interner Standard anbietet, kommt bei der vorliegenden Arbeit nur ein externer Standard in Frage. Es wurden Vorversuche durchgeführt, bei denen Cyclohexan als externer Standard diente und bei jeder Messung in einem definierten Abstand von 10 cm simultan mitgemessen wurde (vgl. Kapitel 6.4.2.3). Die Regression erfolgte mit Hilfe des Peaks $801,3\text{ cm}^{-1}$ des Cyclohexans als Referenzpeak und des Peaks 1690 cm^{-1} des Diprophyllins (vgl. Kapitel 7, Abbildung 7-11). Anhand der Kalibrierengenauigkeit (RMSEC = 0,98 mg; n=52) und der Vorhersagegenauigkeit (RMSEP = 0,93 mg; n=24) erkennt man, dass im Vergleich zu der univariaten Regression ohne Referenzpeak (vgl. Tabelle 3-20) schlechtere Ergebnisse erzielt werden. Dies kann man darauf zurückführen, dass das Cyclohexan ein im Vergleich zur gecoateten Tablette viel stärkeres Signal ergibt. Dies erschwert die Analyse der für das aufgetragene Diprophyllin charakteristischen Peaks (vgl.

Kapitel 7, Abbildung 7-12) bei geringer aufgetragener Diprophyllinmenge. Am Prozessanfang (30 min) verhalten sich die Flächen unter den beiden Peaks ungefähr 1 (1690 cm^{-1}) zu 17 (Referenzpeak), womit sich eine sehr geringe relative Intensität ergibt. Erst mit steigender Diprophyllinmenge ergibt sich am Coatingende (208 min) ein Verhältnis von 1 zu 3. Aufgrund der hohen Ramanaktivität des Cyclohexans muss die Messzeit reduziert werden, um eine Übersättigung des Detektors zu vermeiden. Dies jedoch erschwert zusätzlich die Anwendung der Methode auf die inline Messungen. Neben der reduzierten Messzeit wird das Ramansignal noch durch Störsignale beeinflusst, die durch inline Messungen herbeigeführt werden, wodurch sich das Signal/Rausch Verhältnis verschlechtert. Um die univariate Regression mit Cyclohexan als externem Standard zu verbessern, könnte man eine Küvette mit einer geringeren Schichtdicke verwenden, wodurch sich die erhaltene Intensität des Ramansignals des Cyclohexan verringern würde. Dadurch würde sich einerseits das Intensitätsverhältnis zugunsten des Diprophyllins verschieben, und andererseits könnte die Messzeit wieder erhöht werden.

Tabelle 3-26 zeigt die vorhergesagte Diprophyllinmenge von drei Proben (60 min, 120 min und 180 min Coatingzeit), die an sechs unterschiedlichen Tagen gemessen wurden.

Tabelle 3-26: Vorhersage der aufgetragenen Diprophyllinmenge [mg] mit Hilfe der unter Verwendung des externen Standards erstellten univariaten Regression an unterschiedlichen Tagen (n=6)

	180 min			120 min			60 min		
	Mw	Stabw	KI	Mw	Stabw	KI	Mw	Stabw	KI
1. Tag	9,94	0,85	0,68	7,42	0,29	0,23	1,49	0,18	0,14
2. Tag	9,36	0,36	0,29	7,61	0,15	0,12	1,24	0,22	0,18
3. Tag	8,82	0,71	0,57	7,69	0,25	0,20	1,47	0,32	0,25
4. Tag	9,02	0,56	0,45	7,46	0,28	0,22	1,20	0,18	0,14
5. Tag	9,41	0,65	0,52	7,49	0,32	0,26	1,08	0,10	0,08
6. Tag	9,37	0,69	0,55	7,48	0,35	0,28	1,29	0,21	0,17

Die Ergebnisse zeigen, dass die Verwendung des externen Standards den Einfluss der Intensitätsschwankungen des Lasers auf das Messergebnis vermindert und einen Ansatz darstellt, die Wiederholungs- bzw. Vergleichspräzision der univariaten Regression zu verbessern. Aber die Einflüsse auf das Ramansignal durch die Gegebenheiten bei den inline Messungen (Trommeldrehzahl, Messabstand, Packungsdichte des Tablettenbetts) werden durch den externen Standard nicht vermindert.

3.4.4 Zusammenfassung

Die vorliegenden Ergebnisse haben gezeigt, dass die multivariaten Datenanalysen der univariaten Regression in Bezug auf die Anwendung für die quantitative Analyse anhand von inline Messungen im Prozess überlegen sind. Bei den multivariaten Datenanalysen werden spektrale Bereiche zur Modellerstellung verwendet, wodurch die Methoden weniger

empfindlich gegenüber Schwankungen des erhaltenen Ramansignals sind, die auf Intensitätsschwankungen des Anregungslasers oder Veränderungen der Messbedingungen im Prozess erfolgen können. Mit Hilfe eines externen Standards kann der Einfluss der Intensitätsschwankung des Anregungslasers auf die Messergebnisse minimiert werden und damit die Vergleichspräzision der univariaten Methode verbessert werden. Dennoch verbessert es nicht die Anwendbarkeit der univariaten Regression für die inline Messungen. Denn die im Prozess auftretenden Veränderungen der Messbedingungen haben im Gegensatz zur Intensitätsschwankung des Anregungslasers keinen Einfluss auf das erhaltene Signal des externen Standards. Um solche Einflüsse zu minimieren, wäre ein interner Standard notwendig, der bei der vorliegenden Arbeit nicht zu realisieren ist.

Weiterhin zeigen die Ergebnisse, dass die Auswahl des spektralen Wellenzahlbereiches und die Datenvorbehandlung wichtige Parameter sind, die die Qualität des Modells entscheidend beeinflussen.

3.5 Robustheit des entwickelten Modells

3.5.1 Einleitung und Zielsetzung

Wie in Kapitel 3.1 erwähnt, muss bei der Übertragung der entwickelten Methode auf die Anwendung für inline Messungen bedacht werden, dass sich die Messbedingungen im Laufe des Prozesses ändern und damit das gemessene Probenvolumen beeinflusst wird. Das kann einerseits durch die Veränderungen der Prozessparameter in Abhängigkeit vom Prozessabschnitt kommen, als auch durch Veränderungen in der Probe selbst (vgl. 3.1.5). Ziel der folgenden Versuche ist es, zu untersuchen, ob durch das Modell bei Änderungen der Messbedingungen (unterschiedliche Trommeldrehzahl, Sondenabstand zur Tablettenbettoberfläche) noch eine verlässliche Vorhersage der aufgetragenen Diprophyllinmenge möglich ist.

3.5.2 Trommeldrehgeschwindigkeit

Abbildung 3-40 zeigt die durch Integration der Fläche (1315 cm^{-1} bis 1345 cm^{-1}) unter der Kurve des Peaks 1330 cm^{-1} ermittelte Intensität in Abhängigkeit von der Trommeldrehzahl von Versuch Va (vgl. 6.5.1, gecoatete Tabletten von Versuch A (Kapitel 3.2)).

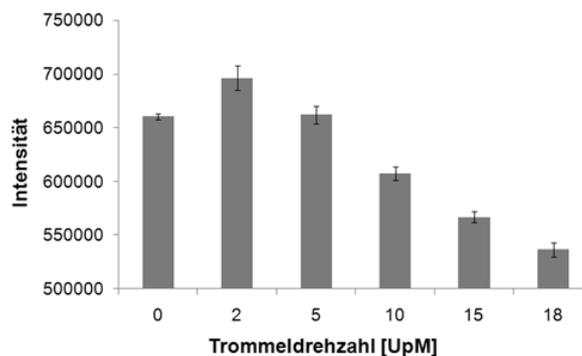


Abbildung 3-40: Intensität des Peaks 1330 cm^{-1} (Va) in Abhängigkeit von der Trommeldrehzahl ($n=7$; $Mw \pm$ Stabw)

Es ist deutlich zu erkennen, dass die Trommeldrehzahl das Ramansignal beeinflusst. Bei 0 UpM und niedriger Trommeldrehzahl (2 und 5 UpM) erhält man ein deutlich stärkeres Ramansignal als bei höherer Trommeldrehgeschwindigkeit, bei der die Intensität mit steigender Trommeldrehgeschwindigkeit abnimmt. Dies kann man auf die auftretende Veränderung des Sondenabstandes zur Tablettenbettoberfläche bei unterschiedlichen Trommeldrehgeschwindigkeiten [41,42] zurückführen (vgl. Kapitel 3.5.3), die das Ramansignal beeinflusst. Weiterhin ändert sich die Packungsdichte des Tablettenbetts und beeinflusst damit das erfasste Probenvolumen. Mit zunehmender Trommeldrehzahl sinken die Packungsdichte des Tablettenbetts und damit auch das erfasste Ramansignal. Aber wenn mit

Hilfe des in Kapitel 3.2.4.2 erstellten Modells die aufgetragene Diprophyllinmenge in Abhängigkeit von der Trommeldrehzahl vorhergesagt wird, ergeben sich bis auf UpM = 0 keine signifikanten Unterschiede in der Vorhersage (Tabelle 3-27).

Tabelle 3-27: Vorhersage der aufgetragenen Diprophyllinmenge in Abhängigkeit von der Trommeldrehzahl von Versuch Va (n=7)

Trommeldrehzahl [UpM]	Mw [mg]	Stabw [mg]	95% KI
0	11,17	0,13	0,10
2	11,91	0,12	0,09
5	11,89	0,19	0,14
10	11,96	0,09	0,06
15	12,05	0,09	0,07
18	12,08	0,12	0,09

Beim sich bewegenden Tablettenbett werden bei jeder Messung mehrere sich bewegende Tabletten erfasst, die damit einen Durchschnittswert für die gesamte Charge repräsentieren. Dadurch wird die durchschnittliche aufgetragene Diprophyllinmenge der Charge bei den unterschiedlichen Trommeldrehgeschwindigkeiten vorhergesagt. Im Falle bei 0 UpM wird dieselbe Probe pro Messung in ruhender Position erfasst, wobei außerdem in Versuch Va siebenmal exakt dieselbe Probe vermessen wurde, ohne dabei die Tabletten neu zu mischen. Daher erhält man im Gegensatz zum sich bewegenden Tablettenbett keinen Durchschnittswert, der die gesamte Charge repräsentiert, wodurch sich die Vorhersage der Diprophyllinmenge im Falle von 0 UpM signifikant von dem sich bewegenden Tablettenbett unterscheidet. Die PCA (Abbildung 3-41) zeigt, dass die erste Hauptkomponente die größte Varianz (94,3%) in den Ramanspektren erklärt und zwischen dem ruhenden und dem sich bewegenden Tablettenbett unterscheidet. Die zweite Hauptkomponente unterscheidet zwischen 2, 5 UpM und 10, 15, 18 UpM. Das spiegelt sich auch anhand der erhaltenen Intensität des Ramansignals wieder (vgl. Abbildung 3-40).

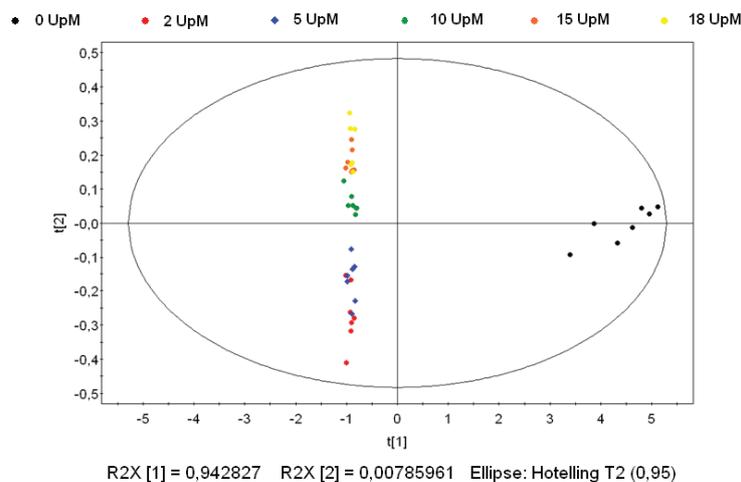


Abbildung 3-41: Hauptkomponentenanalyse der Ramanspektren (n=7) in Abhängigkeit von der Trommeldrehzahl (Va)

Der Versuch wurde mit einer zusätzlich hergestellten Charge B wiederholt (Vb), wobei diesmal bei 0 UpM nach jeder erfolgten Messung die Tabletten neu vermischt wurden (vgl. 6.5.1). Dadurch werden mehrere Proben innerhalb der Charge erfasst, wodurch man eher auf die im Mittel aufgetragene Diprophyllinmenge in der Charge zurückschließen kann. Bei der Untersuchung der Intensität des Peaks 1330 cm^{-1} in Abhängigkeit von der Trommeldrehzahl (vgl. Kapitel 7, Abbildung 7-13) ergibt sich der gleiche Zusammenhang wie bei dem vorherigen Versuch Va (vgl. Abbildung 3-40).

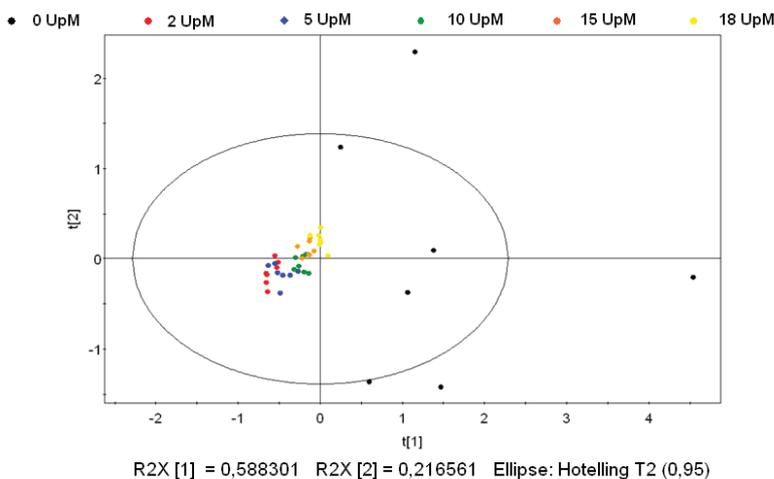


Abbildung 3-42: Hauptkomponentenanalyse der Ramanspektren (n=7) in Abhängigkeit von der Trommeldrehzahl (Vb)

Auch bei der Betrachtung der Hauptkomponentenanalyse (vgl. Abbildung 3-42) erkennt man, dass hauptsächlich zwischen 0 UpM und den anderen Trommeldrehzahlen unterschieden wird. Aber diesmal ergibt sich bei 0 UpM im Vergleich zu den anderen Trommeldrehzahlen kein signifikanter Unterschied in der Vorhersage der aufgetragenen Diprophyllinmenge.

Tabelle 3-28: Vorhersage der aufgetragenen Diprophyllinmenge in Abhängigkeit von der Trommeldrehzahl von Versuch Vb (n=7)

Trommeldrehzahl [UpM]	Mw [mg]	Stabw [mg]	95% KI
0	9,78	1,05	0,78
2	9,88	0,08	0,06
5	9,81	0,14	0,10
10	9,80	0,07	0,05
15	9,91	0,09	0,07
18	9,90	0,10	0,08

Im Gegensatz zum Versuch Va ergibt sich jedoch sowohl in der Vorhersage (vgl. Tabelle 3-27 und Tabelle 3-28) als auch bei der erhaltenen Intensität des Ramansignals (vgl. Abbildung 3-40 und Abbildung 7-13) eine viel größere Standardabweichung bei 0 UpM im Vergleich zu den anderen Trommeldrehzahlen. Dies kann man darauf zurückführen, dass bei 0 UpM nun bei jeder Messung eine andere kleine Stichprobe der gesamten Charge erfasst wird. Bei der Messung des sich bewegenden Tablettenbetts werden dagegen immer mehrere

Tabletten, die die gesamte Charge repräsentieren, erfasst, was somit zu einer geringeren Standardabweichung in der Vorhersage führt. Weiterhin sind im Falle der 0 UpM bei den sieben Messungen nicht die gleichen Bedingungen gegeben. Jede Messung erfolgte nach 1 min Mischzeit. Dadurch kann sich auch die Lage des Tablettenbetts zur Sonde verändert haben. Je nachdem, an welcher Stelle die Trommel zum Stillstand kommt, kann die Sonde z.B. den Bereich der Schikanen oder den Bereich zwischen den Schikanen erfassen, wodurch sich der Messabstand der Sonde zur Tablettenbettoberfläche ändern kann. Die Variation in den Messungen ist auch in der PCA zu erkennen (vgl. Abbildung 3-42). Während bei den anderen Trommeldrehzahlen weitgehend die erhaltenen Ramanspektren den UpM zugeordnet werden können, ist im Falle der Messung bei 0 UpM keine Gruppenzugehörigkeit bei den erhaltenen Ramanspektren zu erkennen. Analog wie beim Versuch Va unterscheidet die 1. Hauptkomponente zwischen dem ruhenden und dem sich bewegenden Tablettenbett und die 2. Hauptkomponente zwischen 2, 5 UpM und 10, 15, 18 UpM. Die große Varianz bei 0 UpM in den Ramanspektren bezüglich der 2. Hauptkomponente spiegelt auch die Schwankungen der erhaltenen Intensität der Ramanspektren wieder (vgl. Abbildung 7-13). Trotz des Einflusses der Trommeldrehzahl auf das erhaltene Ramansignal können mit dem erstellten Modell die aufgetragenen Diprophyllinmengen verlässlich vorhergesagt werden.

3.5.3 Sondenabstand

In den Monographien (<1120> Raman spectroscopy und <1225> Validation of compendial procedures) der USP 33 [105] ist beschrieben, dass die Platzierung der Probe gegenüber dem Messfeld der Ramansonde ein kritischer Faktor ist und bei der Methodenentwicklung bedacht werden muss (vgl. 3.1.4.6.3 und 6.1.6.6.3). Besonders im Falle der inline Messungen im Prozess kommt dem Sondenabstand zur Probe eine wichtige Bedeutung zu. Denn im Gegensatz zu der offline Messung kann bei der inline Messung nicht gewährleistet werden, dass exakt der gleiche Messabstand über dem gesamten Prozess eingehalten wird. Wie in Kapitel 6.1.5.1 beschrieben, ist mit der P^hAT-Sonde eine Messung bei einem Messabstand von 15 cm bis 25 cm möglich. Der Durchmesser des Laserspots beträgt 6 mm, wodurch eine große Probenoberfläche abgedeckt und somit eine große Probenmenge erfasst wird. Desweiteren verbessert der große Laserspot zusammen mit der großen Tiefenschärfe ($\pm 1,2$ cm) die Reproduzierbarkeit der Messung wegen der geringeren Empfindlichkeit gegenüber der Probenplatzierung bezogen auf den Brennpunkt. Weil die Tiefenschärfe in unmittelbarem Zusammenhang mit der Brennweite der Linse in der Ramansonde steht [118], können die Messbedingungen nicht für den gesamten Bereich 15 cm bis 25 cm gleich sein. In

Abhängigkeit von der Brennweite und der damit verbundenen Tiefenschärfe muss es einen optimalen Messabstand geben hinsichtlich der erhaltenen Intensität des Lasers und Robustheit der Messung gegenüber Veränderungen des Messabstandes (vgl. Kapitel 6.5.2). Abbildung 3-43 zeigt die erhaltene Intensität des Ramansignals in Abhängigkeit vom Abstand der Ramansonde zur vermessenen Tablette. Es ist zu sehen, dass im Bereich 20 cm bis 25 cm die Intensität des erhaltenen Ramansignals deutlich höher ist als bei kleineren (15 cm) und größeren (28 cm) Messabständen. Bei der Einstellung des Sondenabstandes zur Tablette war zu sehen, dass sich das Erscheinungsbild des Laserspots in Abhängigkeit vom Messabstand verändert hat.

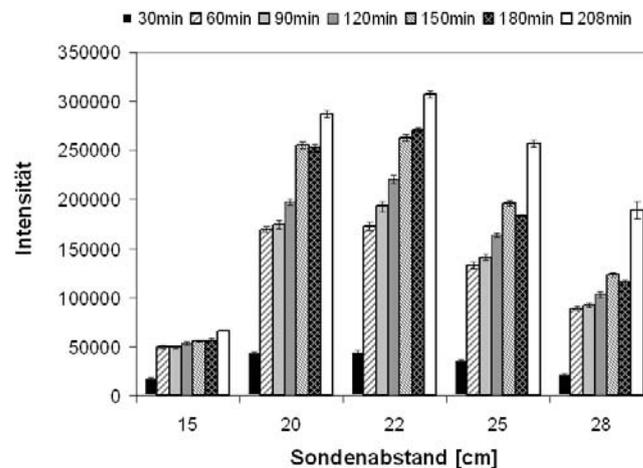


Abbildung 3-43: Intensität des erhaltenen Ramansignals des Peaks 1330 cm^{-1} in Abhängigkeit vom Sondenabstand zur Probe ($n=10$; $MW \pm \text{Stabw}$)

Vor allem bei 15 cm und auch bei 28 cm war der Laserspot größer, wodurch die Messung stark beeinflusst wird. Die Modellerstellung erfolgte im optimalen Sondenabstand zur Probe von 22 cm. Durch die große Tiefenschärfe ergibt sich ein gewisser Spielraum beim Messabstand, was in der Abbildung 3-43 zu erkennen ist. Bei den Sondenabständen von 20 und auch annähernd 25 cm erhält man noch ein vergleichbares Ramansignal. Wenn die zu vermessende Probe zu nahe an der Sonde ist und somit vor dem Bereich der Tiefenschärfe liegt, kann der Laserstrahl nicht genügend fokussiert werden. Wenn die Probe zu weit entfernt ist und außerhalb der Tiefenschärfe liegt, weitet sich der fokussierte Laserstrahl zu weit auf. Beides führt zu einem größeren Laserspot und damit zu einer geringeren Intensität des auf der Probe auftreffenden Laserlichtes. Weiterhin muß auch bedacht werden, dass die Ramansonde das Laserlicht auf die Probe fokussiert und das von der Probe zurück gestreute Licht sammelt (vgl. Abbildung 6-1). Mit Veränderung des Messabstandes verändert sich neben dem Durchmesser des Laserspots auch der Durchmesser des Streukegels des zurück gestreuten Lichts. Damit verändert sich auch der erfasste Anteil des Streulichtes, was sich auf die Intensität des Ramansignals auswirkt. Die Intensität des Ramansignals ist direkt proportional

zu der Intensität des Anregungslasers (vgl. Kapitel 1.4.1, Gl. 1-6). Folglich erhält man bei den Sondenabständen 15 und 28 cm ein schwächeres Ramansignal. Abbildung 3-44 zeigt die PCA der resultierenden Ramanspektren der sieben Proben in Abhängigkeit vom Sondenabstand. Man erkennt deutlich, dass die größte Varianz in den X-Daten (Ramanspektren) auf die unterschiedlichen Sondenabstände zurückzuführen ist. Die 1. Hauptkomponente differenziert klar zwischen 15 cm und den anderen Sondenabständen, wobei 28 cm eine Mittelstellung einnimmt. Dies spiegelt sich auch anhand der erhaltenen Intensität des Ramansignals wieder (Abbildung 3-43). Die 2. Hauptkomponente trennt die Proben nach der aufgetragenen Diprophyllinmenge auf.

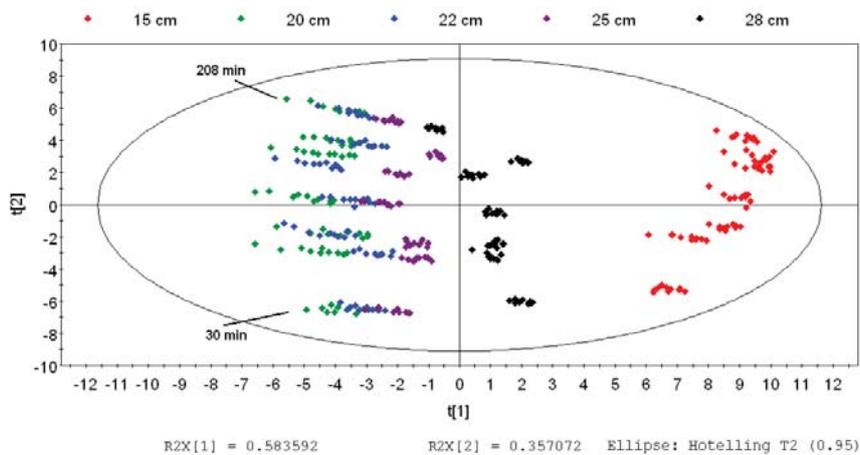


Abbildung 3-44: Hauptkomponentenanalyse der Ramanspektren der bei unterschiedlichen Sondenabständen vermessenen sieben Proben (n=10)

Der Loadingplot der 2. Hauptkomponente zeigt starke Ähnlichkeit mit dem Ramanspektrum des Diprophyllins (Abbildung 7-14, vgl. Kapitel 7) und bestätigt diese Annahme. Der Loadingplot der ersten Hauptkomponente zeigt dagegen eine gewisse Ähnlichkeit mit einem an der x-Achse gespiegelten Ramanspektrum der Placebotablette (vgl. Abbildung 3-9). Man erkennt deutlich die Peaks bei 1260 cm^{-1} und 1380 cm^{-1} , wohingegen der sich aus zwei überlappenden Peaks ergebende Doppelpeak bei 1340 cm^{-1} geringer ausgeprägt ist. Abbildung 3-45 zeigt die aus den Scores und Loadings resultierenden Spektren von 30 min und den fertig gecoateten (208 min) Tabletten, die die gesamte Information der jeweiligen Hauptkomponente widerspiegeln. Es ist zu erkennen, dass sich sowohl bei 30 min als auch bei 208 min bei 15 cm Sondenabstand (Abbildung 3-45 (a)) das spiegelverkehrte Spektrum der Placebotablette ergibt, während sich bei beiden bei 22 cm Sondenabstand das reguläre Spektrum der unbehandelten Placebotablette ergibt. Dies deutet auf die bei 15 cm Sondenabstand deutlich geringere erhaltene Ramanintensität hin, weil auch nach Beendigung des Coatingprozesses der Großteil des analytischen Signals von dem Tablettenkern kommt

(vgl. Abbildung 3-10). Die 2. Hauptkomponente differenziert nach der aufgetragenen Diprophyllinmenge (Abbildung 3-45 (b)).

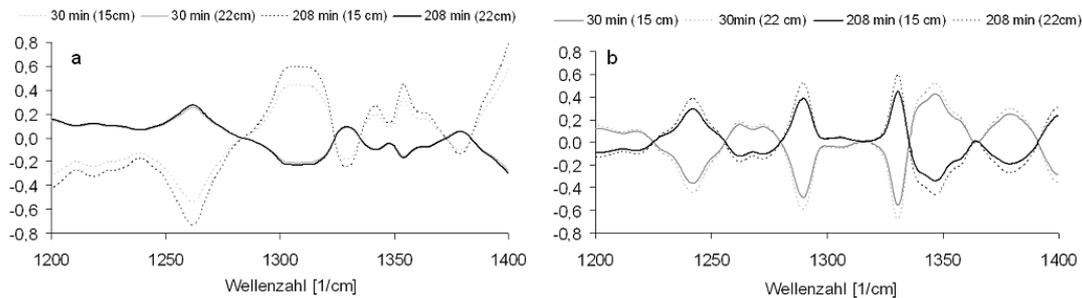


Abbildung 3-45: Aus den Scores (t) und Loadings (p) der 1. (a) und 2. (b) Hauptkomponente resultierende Spektren in Abhängigkeit vom Sondenabstand und der Coatingzeit

Tabelle 3-29 zeigt die Vorhersage der aufgetragenen Diprophyllinmenge in Abhängigkeit vom Sondenabstand zur Probe. Das Modell wurde beim Sondenabstand von 22 cm erstellt, und folglich ergab die Messung bei 22 cm die besten Ergebnisse.

Tabelle 3-29: Vorhersage der aufgetragenen Diprophyllinmenge in Abhängigkeit vom Sondenabstand (n=10)

Probe	15 cm		20 cm		22 cm		25 cm		28 cm		Referenzwert [mg]
	Mw [mg]	95% KI									
30 min	2,30	0,07	1,13	0,09	1,24	0,07	1,16	0,06	1,66	0,04	1,20
60 min	4,82	0,06	4,03	0,08	3,97	0,07	3,74	0,05	3,91	0,10	4,00
90 min	5,35	0,06	4,90	0,09	4,92	0,12	4,50	0,09	4,51	0,08	4,95
120 min	6,79	0,16	6,61	0,10	6,55	0,08	6,44	0,05	6,03	0,07	6,60
150 min	8,79	0,06	7,88	0,06	7,84	0,06	8,25	0,08	8,22	0,06	7,85
180 min	8,75	0,13	9,40	0,08	9,27	0,07	8,78	0,07	8,55	0,04	9,32
208 min	9,70	0,10	10,94	0,13	10,77	0,11	10,44	0,05	10,11	0,06	10,85
RMSEP	0,76		0,38		0,21		0,34		0,52		-
BIAS	0,58		0,15		0,04		0,12		0,28		-

Man erkennt anhand des RMSEP und des systematischen Fehlers (BIAS), dass durch die Tiefenschärfe der Ramansonde ein gewisser Spielraum bei der Messentfernung gegeben ist und auch bei 20 cm und bei 25 cm verlässliche Messergebnisse erzielt werden. Weiterhin zeigen die bei 20 und 22 cm mit der Ramanmethode bestimmten Diprophyllinmengen und das zugehörige berechnete 95% Konfidenzintervall keinen signifikanten Unterschied zu dem mit der UV-Spektroskopie ermittelten Referenzwert. Um zu überprüfen, ob es möglich ist, im angegebenen Messbereich von 15 cm und 25 cm verlässliche Messergebnisse zu bekommen, wurden mit den sieben Proben (jeweils 10 mal vermessen (m=10)) durch Messung bei den entsprechenden Sondenabständen verschiedene Modelle gebildet. Anhand der RMSEC und einer Kreuzvalidierung (RMSECV) wurden sie überprüft. Zusätzlich wurde die Robustheit dieser Modelle überprüft, indem jeweils versucht wurde, die aufgetragenen Diprophyllinmengen anhand der Messungen bei anderen Sondenabständen vorherzusagen (Tabelle 3-30).

Tabelle 3-30: Überprüfung der erstellten Modelle in Abhängigkeit vom Abstand der Ramansonde zur Probe (n=7, m=10)

	15 cm	20 cm	22 cm	25 cm	28 cm
RMSEC	0,44	0,33	0,24	0,21	0,35
RMSECV	0,65	0,39	0,29	0,29	0,48
RMSEP (15 cm)	-	0,83	0,81	0,83	0,88
RMSEP (20 cm)	3,35	-	0,40	0,56	1,40
RMSEP (22 cm)	3,28	0,27	-	0,36	1,10
RMSEP (25 cm)	3,22	0,48	0,46	-	0,56
RMSEP (28 cm)	2,61	0,68	0,69	0,38	-

Die Ergebnisse zeigen, dass bei der Anwendung des Modells der Abstand der Ramansonde zur Probe ein kritischer Faktor ist und bei der Modellerstellung bedacht werden muss. Bei Erstellung des Modells durch Messungen im Bereich von 15 cm bis 28 cm erhält man verlässliche Messergebnisse, wenn bei der Messung der jeweilige Abstand eingehalten wird. Dennoch erkennt man anhand der Kreuzvalidierung, dass für die Modellerstellung der Bereich 20 cm bis 25 cm am geeignetsten ist. Weiterhin sind die in diesem Bereich erstellten Modelle auch weniger anfällig gegenüber Veränderungen im Messabstand. Vor allem im Falle der Modellerstellung von 15 cm erkennt man anhand der RMSEP, dass die Vorhersage der aufgetragenen Diprophyllinmenge nicht mehr möglich ist, wenn es zur Veränderung des Messabstandes kommt. Die Modellerstellung im Kapitel 3.1 und 3.2 erfolgte bei einem Sondenabstand von 22 cm, bei dem man das stärkste Ramansignal erhält.

3.5.4 Zusammenfassung

Sowohl die Trommeldrehzahl als auch der Sondenabstand zur Tablettenoberfläche beeinflussen die Intensität des Ramansignals. Während die Vorhersage der aufgetragenen Diprophyllinmenge nicht signifikant von der Trommeldrehzahl beeinflusst wird, kommt dem Messabstand eine wichtige Bedeutung zu. Um die Robustheit der Methode in Bezug zum Messabstand zu gewährleisten, erwies sich der Messabstand von 22 cm am geeignetsten für die Modellerstellung und für die spätere Anwendung bei den inline Messungen. Bedingt durch die große Tiefenschärfe werden im Bereich 20 cm bis 25 cm noch verlässliche Messergebnisse erzielt und damit ist ein Spielraum für im Prozess auftretende Veränderungen im Sondenabstand zur Tablettenoberfläche gegeben.

3.6 Anwendung der Ramanspektroskopie zur Bestimmung der Coating Uniformity beim Wirkstoffcoating

3.6.1 Einleitung und Zielsetzung

Ziel der folgenden Versuche war es, zu untersuchen, ob es mit Hilfe der Ramanspektroskopie möglich ist, Coatinginhomogenitäten zwischen Tabletten in Bewegung zu detektieren. Wie im Kapitel 3.2 erwähnt, war es zwar möglich, die aufgetragene Diprophyllinmenge mit Hilfe des Modells durch die inline Messungen im Prozess quantitativ zu bestimmen. Aber man konnte die Coatinginhomogenitäten zwischen den Tabletten nicht anhand der inline Messungen detektieren, da jede erfolgte Messung im Prozess einen Durchschnittswert von mehreren Tabletten darstellte. Daher erfolgten die Versuche in einem vereinfachten Experiment mit Hilfe einer Drehscheibe und einer Mischung aus zwei Chargen (B und C), die sich anhand der aufgetragenen Diprophyllinmenge unterschieden (vgl. Kapitel 6.6.1).

3.6.2 Vorversuch mittels Drehscheibe

3.6.2.1 Versuchsdurchführung

Für die Versuche wurden die Chargen B und C miteinander in unterschiedlicher Anordnung gemischt, um eine Coatinginhomogenität zu simulieren. Abbildung 3-46 zeigt die Anordnungen der Tabletten der jeweiligen Chargen. Die getrennte Anordnung repräsentiert den Fall der kompletten Entmischung, die alternierende Anordnung die ideale Vermischung beider Chargen. Die Anordnung der Tabletten in Blöcken entsprach einer Mischung der beiden vorherigen genannten Anordnungen. Da in der Nut der Drehscheibe genau 105 Tabletten platziert werden konnten, wurden bei der getrennten und alternierenden Anordnung 53 Tabletten der Charge B und 52 Tabletten der Charge C verwendet. Bei der Anordnung in Blöcken bestand ein Block jeweils aus 16 Tabletten einer Charge mit der Ausnahme des ersten Blocks, der aus 25 Tabletten der Charge B bestand, um die Nut komplett auszufüllen.

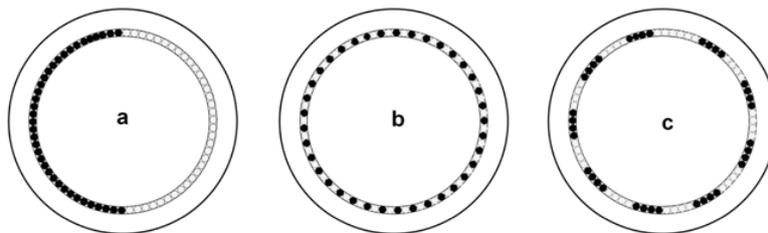


Abbildung 3-46: Anordnung der Tabletten der jeweiligen Chargen in der Nut der Drehscheibe
a = getrennte Anordnung; b = alternierende Anordnung; c = blockweise Anordnung

Die Versuche wurden bei einer Kreisgeschwindigkeit von 0,34 m/s, die ungefähr der Geschwindigkeit der Tabletten im Trommelcoater entsprach [119], durchgeführt. Zusätzlich

wurden die Versuche auch bei 0,1 m/s durchgeführt. Die Messzeit wurde zwischen 500 ms, 250 ms und 150 ms variiert, wobei der Laserspot jeweils eine Sekunde eingeschaltet war. Weiterhin betrug die Wartezeit zwischen zwei Messungen eine Sekunde. Basierend auf der technischen Einschränkung des Gerätes dauert jeder Messvorgang zwei Sekunden. Dies hat zur Folge, dass zwischen zwei aufeinander folgenden Messungen eine bestimmte Anzahl an Tabletten die Ramansonde passiert, ohne gemessen zu werden (Abbildung 3-47). Bestimmt man die bei der jeweiligen Kreisgeschwindigkeit benötigte Zeit für eine komplette Umdrehung der Drehscheibe, ist es möglich, die Anzahl Tabletten zu bestimmen, die die Ramansonde während der zwei Sekunden passiert.

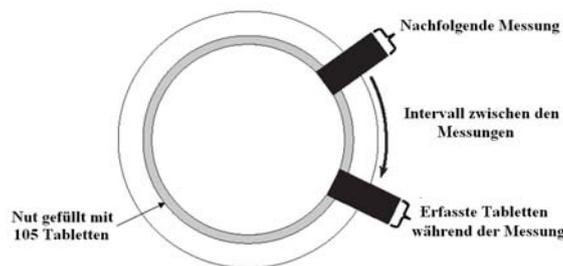


Abbildung 3-47: Schematische Darstellung der Messung der sich in der Nut der Drehscheibe befindlichen Tabletten

Infolgedessen erfasst jede Messung mehrere Tabletten und stellt damit einen Durchschnittswert von mehreren Tabletten dar, deren Anzahl bei der entsprechenden Messzeit berechnet werden kann. In Tabelle 3-31 sind die in Abhängigkeit von der Messzeit und Kreisgeschwindigkeit pro Messung erfassten Tabletten aufgeführt. Um Coatinginhomogenitäten zwischen den Tabletten detektieren zu können, ist bei einer höheren Kreisgeschwindigkeit eine geringere Messzeit notwendig, um die Anzahl der erfassten Tabletten pro Messung zu minimieren.

Tabelle 3-31: Anzahl der erfassten Tabletten in Abhängigkeit von der Messzeit und der Kreisgeschwindigkeit

v (m/s)	Messzeit (ms)	Erfasste Tabletten pro Messung	Nicht erfasste Tabletten zwischen den Messungen
0,34	500	20	60
	250	10	70
	150	6	74
0,1	500	6	18
	250	3	21
	150	2	22

Die Reduzierung der Messzeit ist aufgrund der Messpräzision eingeschränkt und zeigt selbst bei diesem vereinfachten Experiment die Schwierigkeit, Coatinginhomogenitäten zwischen den Tabletten unter Bewegung (im laufenden Prozess) zu detektieren (vgl. Kapitel 6.6.2).

Zum Vergleich wurde die erfasste Anzahl an Tabletten im Coater pro Messung im Prozess abgeschätzt. Die Abschätzung erfolgte analog wie die Berechnung der Aufenthaltsdauer der Tabletten in der Sprühzone [119]. Dabei wurde zur Vereinfachung der Abschätzung angenommen, dass nur eine einzige Tablette zur gleichen Zeit den Laserspot passiert. Der Durchmesser des Laserspots betrug 6 mm und bei einer Geschwindigkeit der Tabletten im Trommelcoater (15 UpM) von ungefähr 0,5 m/s [119] errechnet sich eine Aufenthaltsdauer der Tabletten von 0,012 s im Laserspot der Sonde. Daraus ergibt sich, dass bei einer Messzeit von 30 s ungefähr 2500 Tabletten pro Messung erfasst werden und damit die Anzahl der erfassten Tabletten auf der Drehscheibe bei weitem übersteigt.

3.6.2.2 Bestimmung der aufgetragenen Wirkstoffmenge mittels Ramanspektroskopie

Am Anfang wurde mit der getrennten Anordnung der Chargen B (7,7 mg) und C (2,7 mg) der einfachste Fall untersucht, ob es mit Hilfe der Ramanspektroskopie möglich ist, die durch Verwendung zweier Chargen erzeugte Coatinginhomogenität bzw. die beiden Chargen zu detektieren. Für die Bestimmung der aufgetragenen Diprophyllinmenge wurde das in Kapitel 3.1 erstellte Modell verwendet. Vor jeder Mischung wurde einmal die Nut der Drehscheibe vollständig mit jeweils einer Charge gefüllt und anhand 105 Messungen mit der Ramanspektroskopie die Diprophyllinmenge in Abhängigkeit von der Messzeit und der Kreisgeschwindigkeit bestimmt. Damit war ein Vergleich der erhaltenen Ergebnisse der Mischungen mit den reinen Chargen unter gleichen Bedingungen (Kreisgeschwindigkeit, Messzeit) möglich.

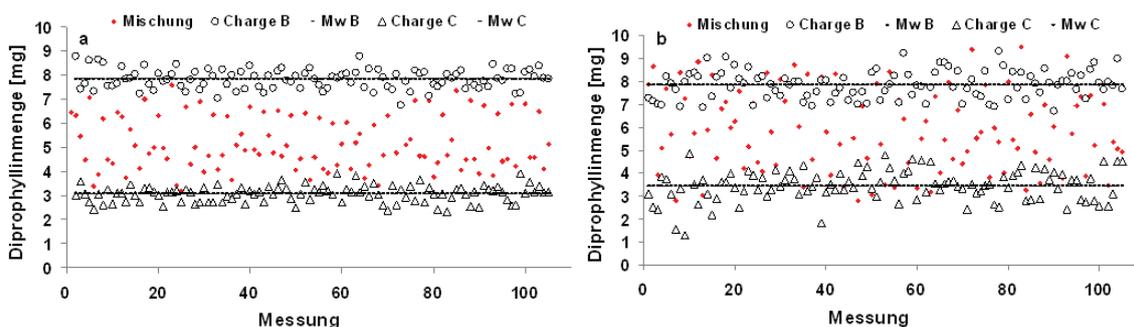


Abbildung 3-48: Vorhergesagte Diprophyllinmenge der reinen Chargen B und C und der Mischung (getrennte Anordnung) bei einer Messzeit von (a) 500 ms und (b) 150 ms ($n=105$; $v=0,34$ m/s)

Abbildung 3-48 zeigt die Vorhersage der Diprophyllinmenge bei einer Messzeit von 500 ms (a) und 150 ms (b) bei einer Kreisgeschwindigkeit von 0,34 m/s. Trotz der getrennten Anordnung und der Verwendung von zwei Chargen, die sich stark bezüglich der aufgetragenen Diprophyllinmenge unterscheiden, konnten die beiden Chargen nicht eindeutig identifiziert werden. Im Vergleich zu den reinen Chargen ist eine deutlich größere Streuung

bei der Vorhersage der aufgetragenen Diprophyllinmenge zu erkennen, was auf die durch die Mischung erzeugte Coatinginhomogenität hindeutet. Durch die Vorhersage der Diprophyllinmenge der Mischung lässt sich jedoch nicht eindeutig erkennen, dass die Mischung aus zwei Chargen besteht. Durch Reduzierung der Messzeit lassen sich beide Chargen in der Mischung besser detektieren. Wird die Kreisgeschwindigkeit auf 0,1 m/s reduziert, passieren nur noch 24 Tabletten pro Messung die Ramansonde, wohingegen 80 Tabletten die Sonde bei 0,34 m/s passieren (vgl. Tabelle 3-31). Dabei werden bei 500 ms Messzeit 6 Tabletten pro Messung und bei 150 ms nur 2 Tabletten erfasst. Im Vergleich dazu werden bei einer Kreisgeschwindigkeit von 0,34 m/s 20 Tabletten bei 500 ms und 6 Tabletten bei 150 ms Messzeit erfasst. Dadurch stellt die Messung einen Durchschnittswert von weniger Tabletten dar, wodurch die Detektion der Coatinginhomogenität bzw. der beiden Chargen erleichtert wird (Abbildung 3-49). Im Vergleich zu der Kreisgeschwindigkeit 0,34 m/s sind hier deutlicher die beiden Chargen in der Mischung erkennbar.

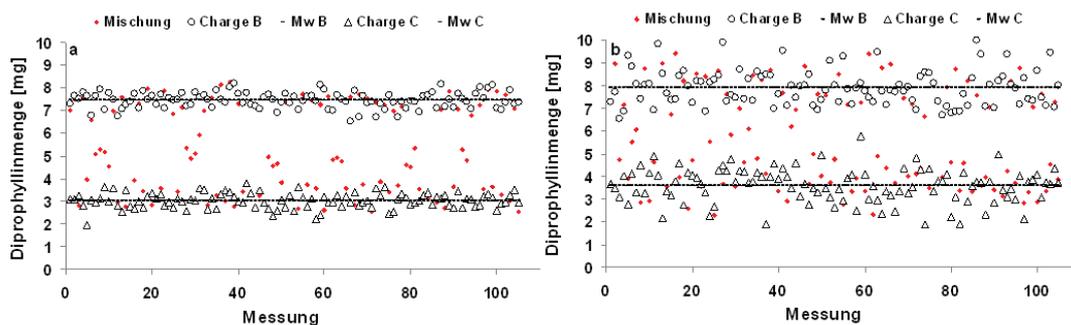


Abbildung 3-49: Vorhergesagte Diprophyllinmenge der reinen Chargen B und C und der Mischung (getrennte Anordnung) bei einer Messzeit von (a) 500 ms und (b) 150 ms ($n=105$; $v=0,1$ m/s)

Es ist zu beachten, dass sowohl bei der Kreisgeschwindigkeit 0,34 m/s (vgl. Abbildung 3-48) als auch bei der Kreisgeschwindigkeit 0,1 m/s (vgl. Abbildung 3-49) bei der Reduzierung der Messzeit auf 150 ms die Streuung der vorhergesagten Diprophyllinmenge innerhalb der reinen Charge größer wird, weil sich das Signal/Rausch Verhältnis verschlechtert (Abbildung 6-11, Kapitel 6.6.2).

Für jede einzelne für die Mischung verwendete Tablette wurde die aufgetragene Diprophyllinmenge bestimmt, indem jede Tablette einzeln mit der Ramanspektroskopie vermessen wurde. Dadurch konnte man die theoretisch zu erhaltenen Diprophyllinmengen der Mischung mit den gemessenen vergleichen. In Abhängigkeit von der Messzeit und Kreisgeschwindigkeit wurden die vorhergesagten Diprophyllinmengen in Form ihrer relativen Summenhäufigkeit aufgetragen. Diese wurden mit der anhand der individuell bestimmten Diprophyllinmenge der für die Mischung verwendeten Tabletten theoretischen relativen Summenhäufigkeit verglichen.

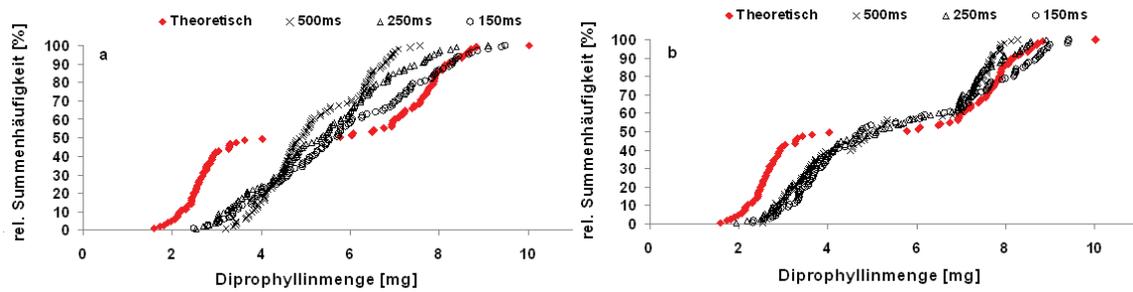


Abbildung 3-50: Rel. Summenhäufigkeit der vorhergesagten und der theoretischen Diprophyllinmenge der Mischung (getrennte Anordnung) bei einer Kreisgeschwindigkeit von (a) 0,34 m/s und (b) 0,1 m/s.

Abbildung 3-50 (a) zeigt, dass bei einer Kreisgeschwindigkeit von 0,34 m/s die anhand der Ramanmessung vorhergesagten Diprophyllinmengen von den theoretisch zu erwartenden Diprophyllinmengen abweichen. Man erkennt anhand der Verteilung zwar eine Coatinginhomogenität, aber nicht, dass die Mischung aus den beiden Chargen B und C besteht. Nur bei einer Messzeit von 150 ms und 250 ms lässt sich eine Tendenz zur bimodalen Verteilung erahnen. Bei einer Kreisgeschwindigkeit von 0,1 m/s (Abbildung 3-50 (b)) dagegen erkennt man unabhängig von der Messzeit eine bimodale Verteilung in der relativen Summenhäufigkeit, die besser mit der theoretischen Summenhäufigkeit übereinstimmt. In beiden Fällen (Abbildung 3-50 (a + b)) erfolgt beim höheren Diprophyllinauftrag eine bessere Annäherung an die theoretische Summenverteilung. Dies kann man auf das verbesserte Signal/Rausch Verhältnis zurückführen, das bei höherer vorhandener Diprophyllinmenge besteht.

Die erhaltenen Ergebnisse werden auch anhand der PCA bestätigt (vgl. Abbildung 3-51). Bei einer Kreisgeschwindigkeit von 0,34 m/s unterscheidet die 1. Hauptkomponente die Chargen B und C aufgrund der aufgetragenen Diprophyllinmenge. Deren Mischung nimmt eine Mittelstellung zwischen den beiden Chargen ein und kann nur im Falle einer Messzeit von 150 ms bei ein paar Messungen der Charge B bzw. C zugeordnet werden. Bei Erniedrigung der Kreisgeschwindigkeit auf 0,1 m/s kann man dagegen mehrere Messungen der Mischung der Charge B und C zuordnen. Die beiden in der Mischung enthaltenen Chargen sind detektierbar, wobei aufgrund der bei der Messung erfolgten Mittelung über mehrere Tabletten auch Zwischenwerte detektiert werden. Weiterhin wird deutlich, dass bei kurzer Messzeit (150 ms) und hoher Kreisgeschwindigkeit (0,34 m/s) die durch die 1. Hauptkomponente erklärte Varianz erniedrigt wird, und somit die aufgetragene Diprophyllinmenge weniger zur Erklärung der Veränderungen in den Spektren beiträgt. Dies kann mit dem Signal/Rausch Verhältnis erklärt werden, das sich bei kurzer Messzeit und hoher Kreisgeschwindigkeit verschlechtert. Dadurch unterscheiden sich die Ramanspektren der einzelnen Messungen von den Chargen und der Mischung nicht nur hauptsächlich aufgrund der für das Diprophyllin

charakteristischen Banden, sondern enthalten auch zufällige Fehler, die nicht in einem Zusammenhang mit dem Coatingauftrag stehen (vgl. 6.6.2 und Abbildung 6-11). Dies bestätigt, dass für eine verlässliche Aussage die Verkürzung der Messzeit limitiert ist.

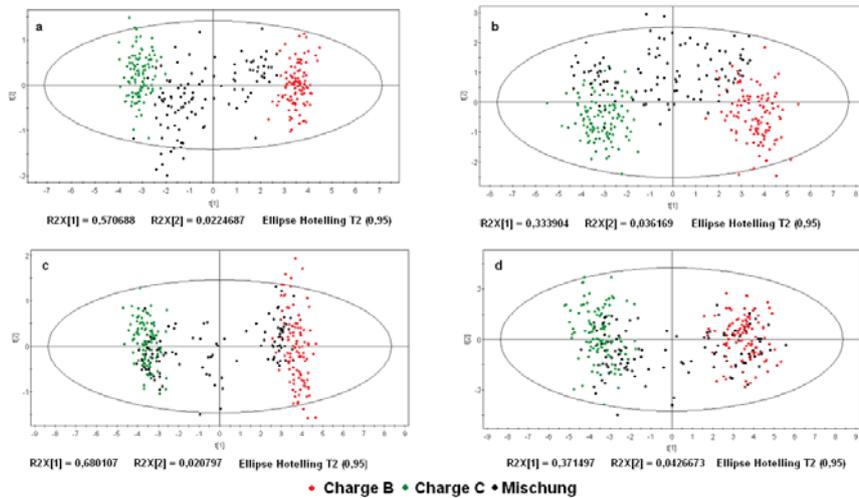


Abbildung 3-51: PCA der Messungen auf der Drehscheibe der reinen Chargen B und C und deren Mischung (getrennte Anordnung; n=105; v=0,34 m/s (a) 500 ms (b) 150 ms; v=0,1 m/s (c) 500 ms (d) 150 ms)

Zum Vergleich wurde mit der alternierenden Anordnung der Chargen B und C der schwierigste Fall untersucht, die Coatinginhomogenität bzw. die beiden Chargen zu detektieren.

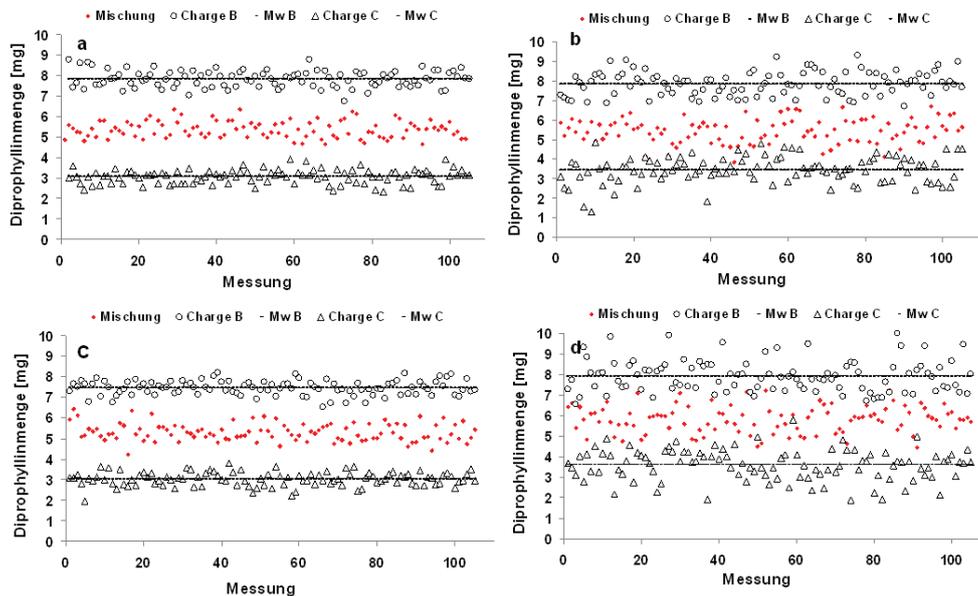


Abbildung 3-52: Vorhergesagte Diprophyllinmenge der reinen Chargen B und C und der Mischung (alternierende Anordnung) in Abhängigkeit von der Messzeit und der Kreisgeschwindigkeit (n=105; v=0,34 m/s, (a) 500 ms und (b) 150 ms; v=0,1 m/s, (c) 500 ms und (d) 150 ms)

Abbildung 3-52 zeigt die Vorhersage der Diprophyllinmenge in Abhängigkeit von der Messzeit und der Kreisgeschwindigkeit. Aufgrund der alternierenden Anordnung stellt jede Messung einen Durchschnittswert aus beiden Chargen dar, wodurch die Detektion der

Coatinginhomogenität bzw. der beiden Chargen nicht möglich ist. Dies wird durch Abbildung 3-53 bestätigt.

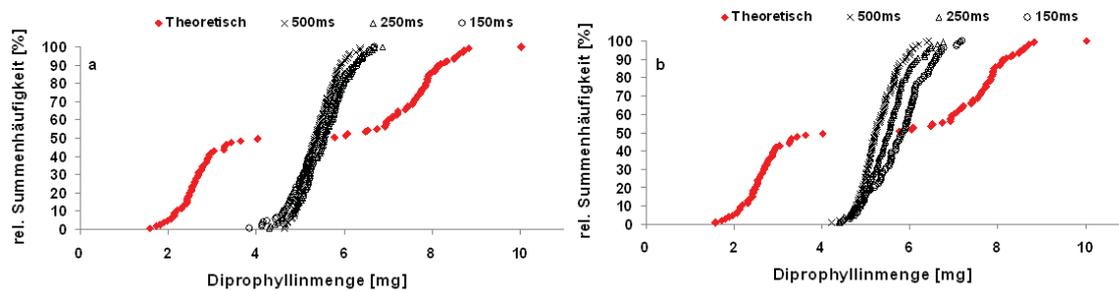


Abbildung 3-53: Rel. Summenhäufigkeit der vorhergesagten und der theoretischen Diprophyllinmenge der Mischung (alternierende Anordnung) bei einer Kreisgeschwindigkeit von (a) 0,34 m/s und (b) 0,1 m/s

Unabhängig von der Messzeit und Kreisgeschwindigkeit weichen die anhand der Ramanmessung vorhergesagten Diprophyllinmengen von den theoretisch zu erwartenden Diprophyllinmengen stark ab. Die relativen Summenhäufigkeiten zeigen bei beiden Kreisgeschwindigkeiten und allen Messzeiten eine annähernd monomodale Verteilung, in der nicht zu erkennen ist, dass die Mischung aus zwei Chargen besteht. Dies wird auch anhand der PCA bestätigt, bei der es nicht möglich war, die beiden Chargen in der Mischung zu detektieren (Abbildung 7-15, vgl. Kapitel 7).

Abbildung 3-54 zeigt die Vorhersage der Diprophyllinmenge in Abhängigkeit von der Messzeit und der Kreisgeschwindigkeit im Fall der blockweisen Anordnung.

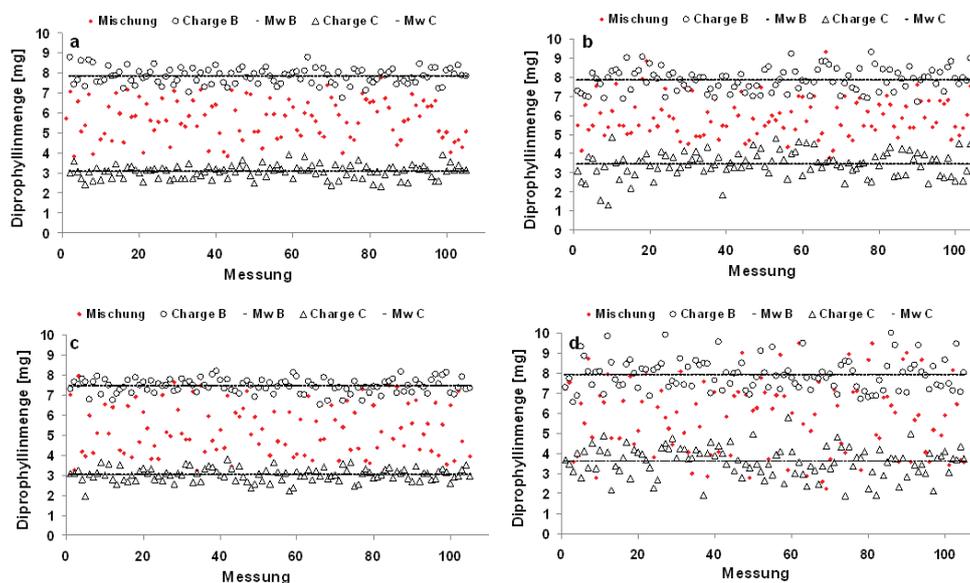


Abbildung 3-54: Vorhergesagte Diprophyllinmenge der reinen Chargen B und C und der Mischung (blockweise Anordnung) in Abhängigkeit von der Messzeit und der Kreisgeschwindigkeit (n=105; v=0,34 m/s, (a) 500 ms und (b) 150 ms; v=0,1 m/s, (c) 500 ms und (d) 150 ms)

Bei einer Kreisgeschwindigkeit von 0,34 m/s ist im Vergleich zu den reinen Chargen eine deutlich größere Streuung bei der Vorhersage der aufgetragenen Diprophyllinmenge zu erkennen, was auf die durch die Mischung erzeugte Coatinginhomogenität hindeutet. Analog

zu der getrennten Anordnung (vgl. Abbildung 3-48) war es aber nicht möglich, die beiden Chargen B und C in der Mischung eindeutig zu detektieren. Im Gegensatz zu der getrennten Anordnung (vgl. Abbildung 3-49) konnte man bei der Kreisgeschwindigkeit von 0,1 m/s nur bei der Messzeit von 150 ms die beiden Chargen in der Mischung erkennen. Abbildung 3-55 zeigt die in Abhängigkeit von der Messzeit und Kreisgeschwindigkeit vorhergesagten Diprophyllinmengen aufgetragen in Form ihrer relativen Summenhäufigkeit. Bei der Kreisgeschwindigkeit von 0,34 m/s erkennt man anhand der durch die Messung der Mischung sich ergebende relative Summenverteilung der vorhergesagten Diprophyllinmengen im Gegensatz zur alternierenden Anordnung (vgl. Abbildung 3-53) die Inhomogenität bezüglich der aufgetragenen Menge. Dennoch weichen sie deutlich von der anhand der individuell vermessenen Tabletten der Mischung theoretisch zu erwartenden relativen Summenverteilung ab. Bei Reduzierung der Kreisgeschwindigkeit auf 0,1 m/s ist erst bei einer Verkürzung der Messzeit auf 250 ms eine annähernd bimodale Verteilung erkennbar, die andeutet, dass die Mischung aus zwei unterschiedlichen Chargen besteht. Dennoch besteht eine große Abweichung von der anhand der individuell vermessenen Tabletten der Mischung theoretisch zu erwartenden relativen Summenverteilung. Die Hauptkomponentenanalyse bestätigt die Ergebnisse (Abbildung 7-16, vgl. 7).

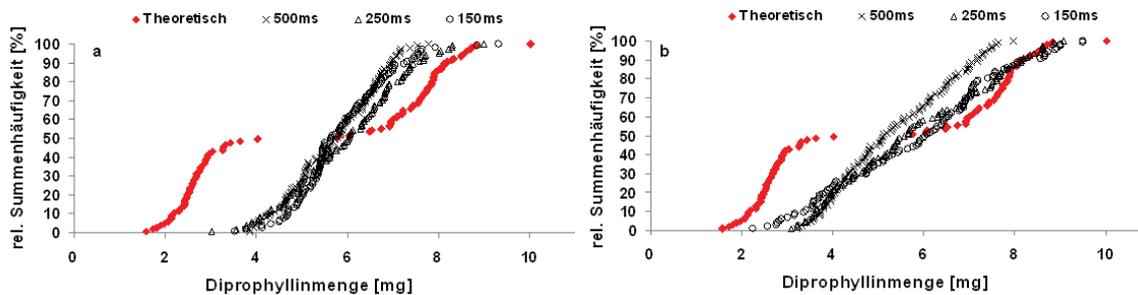


Abbildung 3-55: Rel. Summenhäufigkeit der vorhergesagten und der theoretischen Diprophyllinmenge der Mischung (blockweise Anordnung) bei einer Kreisgeschwindigkeit von (a) 0,34 m/s und (b) 0,1 m/s

3.6.2.3 Vergleich der anhand der Messungen erhaltenen Ergebnisse bei unterschiedlichen Anordnungen in Abhängigkeit von der Kreisgeschwindigkeit und der Messzeit

Abbildung 3-56 zeigt den Variationskoeffizienten (VK [%]) der vorhergesagten Diprophyllinmenge der reinen Chargen (B und C) und der Mischungen bei unterschiedlicher Anordnung in Abhängigkeit von der erfassten Tablettenanzahl pro Messung. Dabei ist die Anzahl der erfassten Tabletten pro Messung abhängig von der Kreisgeschwindigkeit und von der Messzeit (vgl. Tabelle 3-31). Zum Vergleich ist der aufgrund der individuell offline vermessenen Tabletten theoretisch zu erwartende VK der reinen und der für die Mischung verwendeten Tabletten aufgeführt. Es ist erkennbar, dass mit abnehmender erfasster Tablettenanzahl pro Messung der VK der ermittelten Diprophyllinmenge ansteigt, weil die

Mittelung über weniger Tabletten erfolgt, und somit Coatinginhomogenitäten zwischen den Tabletten besser detektiert werden können.

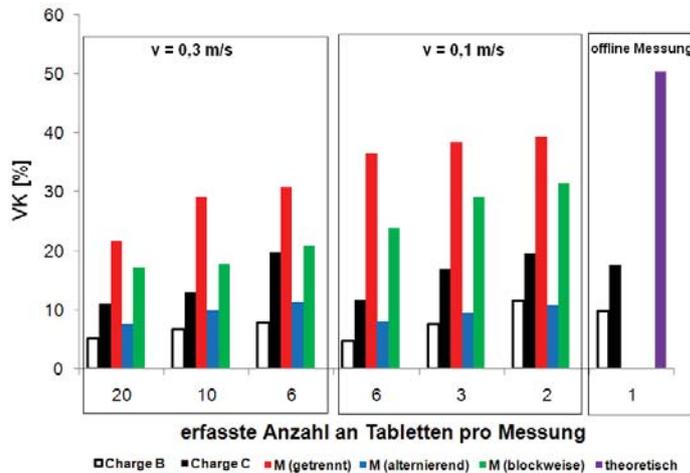


Abbildung 3-56: VK der ermittelten Diprophyllinmenge ($n=105$) der reinen Chargen und der Mischungen in Abhängigkeit von der erfassten Anzahl an Tabletten pro Messung im Vergleich mit dem anhand der offline Messung theoretisch zu erwartenden VK

Im Fall der Erfassung von 6 Tabletten pro Messung kommt es in Abhängigkeit von der Anordnung der Tabletten bei der Mischung bzw. bei den reinen Chargen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Bei einer Kreisgeschwindigkeit von 0,34 m/s und einer Messzeit von 150 ms werden analog wie bei einer Kreisgeschwindigkeit von 0,1 m/s und einer Messzeit von 500 ms 6 Tabletten erfasst (vgl. Tabelle 3-31). Sowohl bei den reinen Chargen als auch bei der Mischung mit der alternierenden Anordnung erniedrigt sich der VK bei der Kreisgeschwindigkeit von 0,1 m/s (500 ms) im Vergleich zu der Kreisgeschwindigkeit von 0,34 m/s (150 ms), obwohl die gleiche Anzahl an Tabletten erfasst wird. Dies kann man mit dem Signal/Rausch Verhältnis erklären. Allgemein verschlechtert sich das Signal/Rausch Verhältnis bei einer kürzeren Messzeit. Die PCA bestätigt diese Annahme (Abbildung 3-51, vgl. 3.6.2.2, Abbildung 7-15, Abbildung 7-16, vgl. Kapitel 7), bei der die 1. Hauptkomponente die Varianz in den X-Daten (Ramanspektren) erklärt, die auf die aufgetragene Menge an Diprophyllin zurückgeführt werden kann (vgl. 3.1.4.2). Der Anteil der Varianz, den die 1. Hauptkomponente in den X-Daten erklärt, sinkt in allen Fällen mit kürzerer Messzeit. Dadurch resultiert ein erhöhter VK nicht nur wegen der Coatinginhomogenität, sondern auch aufgrund von zufälligen Veränderungen in den Ramanspektren, die in keinem Zusammenhang mit der aufgetragenen Diprophyllinmenge stehen. Bei den Mischungen mit der getrennten und der blockweisen Anordnung kommt es aber zu höheren VK bei der Kreisgeschwindigkeit von 0,1 m/s (500 ms) im Vergleich zur Kreisgeschwindigkeit von 0,34 m/s (150 ms). Die vorherigen Ergebnisse haben gezeigt (vgl. Abbildung 3-52, Abbildung 3-54), dass bei einer Kreisgeschwindigkeit von 0,1 m/s die beiden

Chargen in der Mischung im Falle der getrennten und blockweisen Anordnung im Gegensatz zur alternierenden Anordnung teilweise detektiert werden konnten. Daher kommt es bei Erfassung gleicher Anzahl Tabletten pro Messung bei einer langsameren Kreisgeschwindigkeit zu einem höheren VK bei der Bestimmung der aufgetragenen Diprophyllinmenge, der auf die durch die Mischung der beiden Chargen beruhende Coatinginhomogenität zurückgeführt werden kann.

3.6.2.4 Mit Programm R berechnete theoretisch vorhergesagte Wirkstoffmenge

Zusätzlich wurde mit Hilfe des Programms R (vgl. 6.6.3.2) die in Abhängigkeit von der Kreisgeschwindigkeit, Messzeit, Anordnung der Tabletten und verwendeten Chargen theoretisch vorhergesagte Menge an aufgetragenem Diprophyllin berechnet. Dieser berechnete Wert wurde anschließend mit den anhand der Messungen (vgl. 3.6.2.2) erhaltenen Ergebnissen verglichen. In Abhängigkeit von der Kreisgeschwindigkeit und Messzeit wird eine bestimmte Anzahl an Tabletten pro Messung erfasst und passiert eine bestimmte Anzahl an Tabletten die Sonde zwischen dem Messintervall (vgl. Tabelle 3-31). Dabei repräsentiert jede Messung einen Durchschnittswert von mehreren Tabletten, die von einer oder von beiden Chargen stammen können. Weiterhin wurden bei der statistischen Auswertung mit Programm R die Unterschiede der aufgetragenen Menge an Diprophyllin innerhalb einer Charge (Coatingauftrag) berücksichtigt (vgl. Kapitel 6.6.3.3).

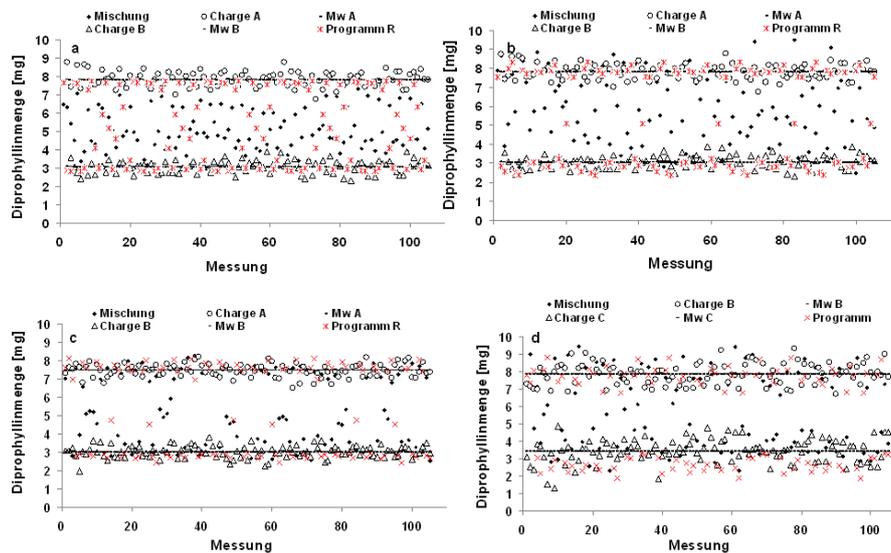


Abbildung 3-57: Vergleich der gemessenen mit der anhand Programm R berechnete Diprophyllinmenge der Mischung (getrennte Anordnung) in Abhängigkeit von der Messzeit und der Kreisgeschwindigkeit ($n=105$; $v=0,34$ m/s, (a) 500 ms und (b) 150 ms; $v=0,1$ m/s, (c) 500 ms und (d) 150 ms)
Abbildung 3-57 zeigt die durch die Messung erhaltene Diprophyllinmenge im Vergleich mit der anhand Programm R in Abhängigkeit von der Messzeit und der Kreisgeschwindigkeit theoretisch berechneten im Fall der getrennten Anordnung. Im Vergleich zu der durch die

Messung vorhergesagten Diprophyllinmenge sind die beiden Chargen bei der mit Hilfe von Programm R berechneten Diprophyllinmenge auch bei einer Messzeit von 500 ms und einer Kreisgeschwindigkeit von 0,34 m/s detektierbar. Aufgrund der getrennten Anordnung der Tabletten und der Anzahl der erfassten Tabletten in Abhängigkeit von der Messzeit und Kreisgeschwindigkeit müssten die beiden Chargen in der Mischung theoretisch identifizierbar sein. Bei einer höheren Kreisgeschwindigkeit und einer längeren Messzeit resultieren zwar aufgrund der Mittelung mehrerer Tabletten mehr Zwischenwerte, aber dennoch müssten beide Chargen in der Mischung immer detektierbar sein. Dies zeigt auch die Abbildung 3-58, die die theoretische relative Summenverteilung der anhand der einzeln individuell vermessenen Tabletten der Mischung im Vergleich zu der mit Hilfe von Programm R berechneten Diprophyllinmenge zeigt.

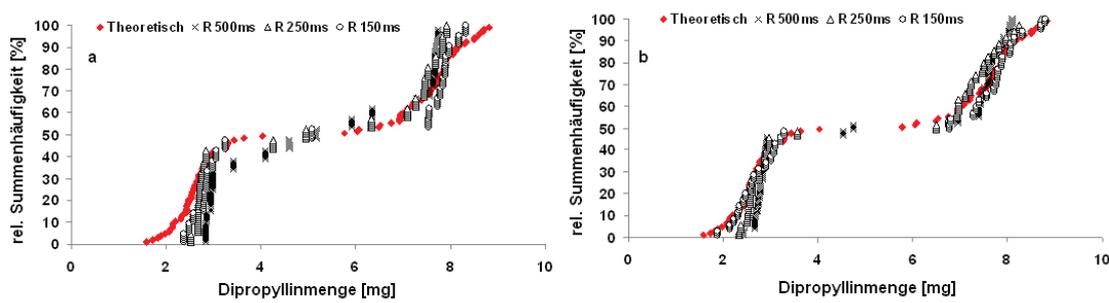


Abbildung 3-58: Summenhäufigkeit der anhand Programm R berechneten und der theoretischen Diprophyllinmenge der Mischung (getrennte Anordnung) bei einer Kreisgeschwindigkeit von (a) 0,34 m/s und (b) 0,1 m/s

Unabhängig von der Kreisgeschwindigkeit und der Messzeit müssten aufgrund der getrennten Anordnung theoretisch die beiden Chargen der Mischung detektierbar sein. Als Erklärung für die Abweichung der durch die Messung vorhergesagten Diprophyllinmenge mit der anhand des Programms R berechneten Diprophyllinmenge sind einmal die Coatinginhomogenität innerhalb der jeweiligen Charge und die Messpräzision zu nennen. Im Programm R wurde versucht, die Coatinginhomogenität zu berücksichtigen (vgl. Kapitel 6.6.3.3), aber dennoch bleibt es eine Annäherung. Weiterhin beeinflusst die Messpräzision das Ergebnis der Vorhersage, die sich mit abnehmender vorhandener aufgetragener Diprophyllinmenge und Messzeit (vgl. Tabelle 6-18) und zunehmender Kreisgeschwindigkeit (vgl. Kapitel 3.6.2.3) aufgrund des ungünstigeren Signal/Rausch Verhältnisses verschlechtert. Dies kann als Grund für die Abweichung von der anhand Programm R berechneten Diprophyllinmenge genannt werden. Weiterhin muss man bei der Messung bedenken, dass im Gegensatz zu den offline Messungen und bei der mit Hilfe von Programm R berechneten Diprophyllinmenge nicht nur einzelne ganze Tabletten sondern auch Zwischenräume zwischen zwei Tabletten mit erfasst werden.

Anhand der Berechnung mit Programm R ist im Falle der alternierenden Anordnung unabhängig von der Messzeit und von der Kreisgeschwindigkeit nicht erkennbar, dass die Mischung aus zwei Chargen besteht (vgl. Kapitel 7, Abbildung 7-17 und Abbildung 7-18). Aufgrund der alternierenden Anordnung stellt jede Messung einen Durchschnittswert dar, der aus beiden Chargen besteht, wodurch die Detektion der Coatinginhomogenität bzw. der beiden Chargen nicht möglich ist.

Bei der blockweisen Anordnung ist bei der Kreisgeschwindigkeit von 0,34 m/s eine deutlich größere Streuung bei der mit Hilfe von Programm R erfolgten Berechnung der aufgetragenen Diprophyllinmenge in der Mischung im Vergleich zu den reinen Chargen zu erkennen (vgl. Kapitel 7, Abbildung 7-19). Im Vergleich zu den bei der Messung erhaltenen Ergebnissen können bei einer Kreisgeschwindigkeit von 0,34 m/s bei Verkürzung der Messzeit auf 150 ms die beiden Chargen in der Mischung anhand der mit Programm R berechneten Diprophyllinmenge detektiert werden. Bei Reduzierung der Kreisgeschwindigkeit auf 0,1 m/s sind die zwei in der Mischung enthaltenen Chargen detektierbar. Auch die relativen Summenverteilungen der Diprophyllinmengen, die mit Hilfe von Programm R berechnet wurden (vgl. Kapitel 7, Abbildung 7-20), zeigen, dass im Vergleich zu den Messungen (vgl. Abbildung 3-55) bereits bei der Kreisgeschwindigkeit von 0,34 m/s beide Chargen in der Mischung erkennbar sind.

3.6.2.5 Vergleich der anhand Programm R berechneten Ergebnisse bei unterschiedlichen Anordnungen in Abhängigkeit von der Kreisgeschwindigkeit und der Messzeit

Abbildung 3-59 zeigt den Variationskoeffizienten (VK [%]) der durch die Messungen ermittelten Diprophyllinmenge der Mischungen (M) im Vergleich zum anhand von Programm R berechneten VK (R) bei unterschiedlicher Anordnung in Abhängigkeit von der erfassten Anzahl an Tabletten pro Messung. Analog wie im Falle des VK, der sich aus den Messungen ergibt, steigt der VK mit geringerer erfasster Tablettenanzahl an, da die Mittelung über weniger Tabletten erfolgt, und somit Unterschiede zwischen den Tabletten besser detektiert werden können. Im Vergleich zu dem sich aus der Messung ergebenden VK ist der VK, der sich aus der anhand von Programm R berechneten Diprophyllinmenge ergibt, bei der getrennten und alternierenden Anordnung immer deutlich größer. Dies bestätigt die Ergebnisse aus Kapitel 3.6.2.4. Die Detektion der Coatinginhomogenität der Mischung in Abhängigkeit von der Kreisgeschwindigkeit und der Messzeit müsste aufgrund der Anordnung der Tabletten theoretisch besser möglich sein als durch die gemessenen Werte gezeigt werden konnte.

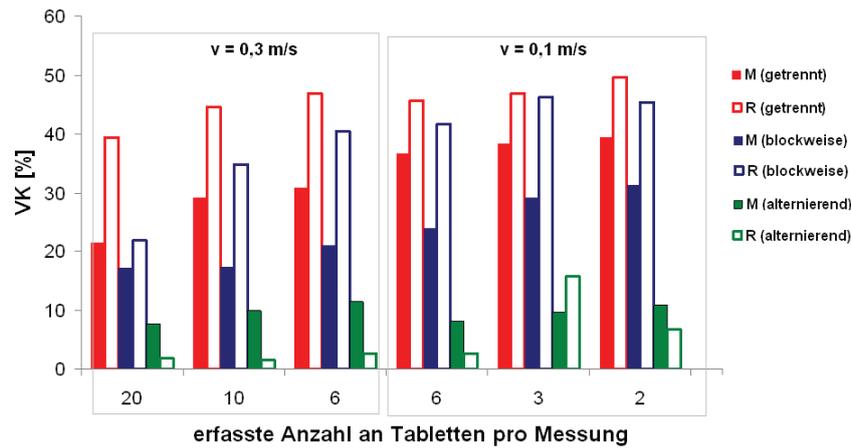


Abbildung 3-59: VK der ermittelten Diprophyllinmenge (n=105) der Mischungen im Vergleich zum anhand von Programm R berechneten VK in Abhängigkeit von der erfassten Anzahl an Tabletten pro Messung

Dagegen ist bei der alternierenden Anordnung der VK der Messung mit einer Ausnahme größer als der sich mit Hilfe von Programm R berechnete VK. Dies belegt den Fehler der Vorhersage und die sich verschlechternde Messpräzision bei kurzer Messzeit und hoher Kreisgeschwindigkeit (vgl. Kapitel 3.6.2.3). Bei der alternierenden Anordnung wird immer eine Mischung aus beiden Chargen pro Messung erfasst. Somit kommt es bei der Vorhersage immer zu einer Mittelung beider Chargen. Daher ergeben sich nur sehr geringe VK bei der Berechnung des Programms R. Eine Ausnahme bildet der sich ergebende VK bei 3 erfassten Tabletten pro Messung. Aufgrund der ungeraden Zahl kommt es zu stärker abweichenden Berechnungen der Diprophyllinmenge. Weiterhin ist deutlich zu sehen, dass sich die bei 6 erfassten Tabletten pro Messung (0,34 m/s, 150 ms; 0,1 m/s, 500 ms) sich anhand von Programm R ergebenden VK kaum unterscheiden im Gegensatz zu denen bei der Messung (vgl. Abbildung 3-56). Hier wird noch mal deutlich, dass beim Programm R die Messpräzision bzw. das Signal/Rausch Verhältnis in Abhängigkeit von der Messzeit und Kreisgeschwindigkeit nicht mit eingeht. Die Berechnung der Diprophyllinmenge mit Programm R bezieht nur die Anordnung und die in Abhängigkeit von der Messzeit und Kreisgeschwindigkeit erfassten Tabletten pro Messung mit ein. Störfaktoren wie Messung von Zwischenräumen, Messpräzision, sich änderndes Signal/Rausch Verhältnis in Abhängigkeit von der Messzeit und Kreisgeschwindigkeit gehen bei der Berechnung nicht mit ein.

3.6.2.6 Zusammenfassung

Die inline Messung beim Coating wird dadurch limitiert, dass jede erfolgte Messung im Prozess einen Durchschnittswert von mehreren Tabletten (2500 Stk bei 30 s Messzeit) darstellt, wodurch eine Detektion von Coatinginhomogenitäten zwischen Tabletten unmöglich wird. Die Ergebnisse zeigen, dass es selbst im vereinfachten Vorversuch mit der Drehscheibe

schwierig ist, die Coating Uniformity zwischen den Tabletten mit Hilfe der inline Messungen zu untersuchen. In Abhängigkeit von der Kreisgeschwindigkeit und Anordnung der Tabletten ist eine kurze Messzeit erforderlich. Aufgrund des Signal/Rausch Verhältnisses ist wiederum die Verkürzung der Messzeit limitiert, um ein verlässliches Messergebnis zu gewährleisten. Die Berechnung der theoretisch ermittelten Diprophyllinmenge mit Hilfe von Programm R ist nur eine idealisierte Annäherung und kann nur bedingt zur Vorhersage der Diprophyllinmenge verwendet werden. Die Berechnung mit Programm R bezieht nur die Diprophyllinmenge der verwendeten Chargen, deren Anordnung und die in Abhängigkeit von der Messzeit und Kreisgeschwindigkeit erfassten Tabletten pro Messung mit ein. Als Fehlerquellen bei der Berechnung sind die erwähnten Störfaktoren (Messung von Zwischenräumen, Messpräzision, Signal/Rausch Verhältnis in Abhängigkeit von der Messzeit und Kreisgeschwindigkeit) und die tatsächliche Coatinginhomogenität der Tabletten innerhalb einer Charge anzusehen. Um die Coatinginhomogenität annähernd detektieren zu können, muss die Messzeit drastisch verkürzt werden, ohne dass dabei die Verlässlichkeit der Messung beeinträchtigt wird. Dies kann entweder durch eine Verbesserung der technischen Möglichkeiten des Ramangerätes (Detektor, Anregungsquelle) oder durch Verwendung eines Analyten, der ein wesentlich stärkeres Ramansignal (TiO_2) ergibt, erreicht werden. Beide Maßnahmen verbessern das Signal/Rausch Verhältnis, das eine Voraussetzung ist, um die Coatinginhomogenitäten zwischen den sich bewegenden Tabletten zu detektieren.

3.7 Modellentwicklung zur inline Verfolgung beim Coating mit einem funktionellen Polymer

3.7.1 Einleitung und Zielsetzung

Das funktionelle Coating zur Modifizierung der Wirkstofffreisetzung stellt wie das Wirkstoffcoating ein kritisches Verfahren in Bezug auf das Erreichen der erwünschten Auftragsmenge und der Coating Uniformity dar. Diprophyllintabletten wurden mit einer Retardformulierung gecoatet. In Abhängigkeit von der aufgetragenen Polymermenge wurde für einen Probensatz die Coatingdicke (μm) bzw. die mittlere Freisetzungszeit (min) mit Hilfe der Terahertzspektroskopie bzw. Freisetzung bestimmt. Ziel der Untersuchungen war es, mit Hilfe der Ramanspektroskopie in Verbindung mit der multivariaten Datenanalyse ein Modell zu entwickeln, um anhand von inline Messungen den Prozess zu verfolgen und den Endpunkt zu detektieren, zu dem der erforderliche Polymerauftrag erfolgt ist, um die gewünschte Filmdicke bzw. mittlere Auflösungszeit zu erreichen.

3.7.2 Modellerstellung

Es wurden zwei Versuche (A und B) durchgeführt, wobei für die Modellerstellung bei beiden Versuchen jeweils Tabletten während des Prozesses zu unterschiedlichen Zeiten gezogen wurden (vgl. Kapitel 6.7.4.1, Tabelle 6-21, Tabelle 6-22). Nachdem diese mit der Ramanspektroskopie vermessen wurden (vgl. Kapitel 6.7.4.2), wurde mit Hilfe der PLS durch Korrelation mit dem durch die Referenzmethode jeweiligen ermittelten Referenzwert ein multivariates Modell erstellt. Als Referenzmethoden dienten die Terahertzspektroskopie (vgl. Kapitel 6.7.4.4), mit der die Coatingdicke ermittelt wurde, und die Freisetzung (vgl. Kapitel 6.7.4.3), mit der die mittlere Auflösungszeit (engl. Mean dissolution time (MDT)) bestimmt wurde. Dabei wurde der Probensatz von Versuch A ($n=42$) für die Modellerstellung verwendet, der Probensatz von Versuch B ($n=36$) zur Überprüfung des Modells.

Für die Modellerstellung erwies sich der Wellenzahlbereich $1550\text{-}1810\text{ cm}^{-1}$ am geeignetsten. Abbildung 3-60 zeigt, dass es in Abhängigkeit von der Coatingzeit zur Abschwächung der für das Diprophyllin charakteristischen Peaks (1 bis 3) und zum Intensitätszuwachs des charakteristischen Peaks (4) für das in der Coatingformulierung enthaltene Polyvinylacetat kam.

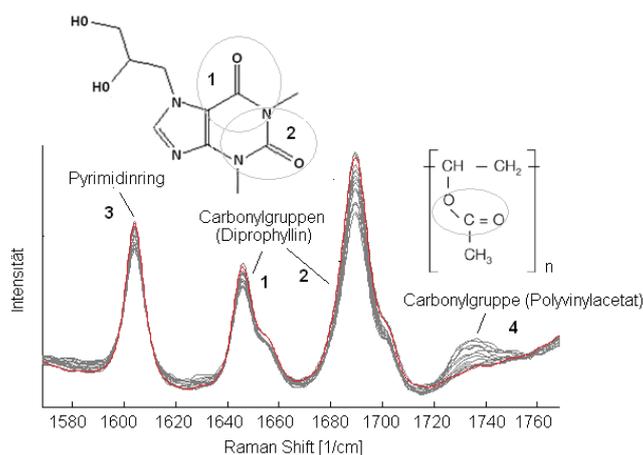


Abbildung 3-60: Intensität in Abhängigkeit von der Coatingzeit im Wellenzahlbereich $1550\text{--}1810\text{ cm}^{-1}$

Die Valenzschwingung der Carbonylgruppe des Acylharnstoffs (2) führt zum charakteristischen Peak bei 1690 cm^{-1} und die des Amids (1) zum Peak bei 1646 cm^{-1} . Den Peak bei 1604 cm^{-1} kann man der Gerüstschwingung des Pyrimidinrings (3) zuordnen und der Peak bei 1734 cm^{-1} kann man auf die Carbonylgruppe des Polyvinylacetats (4) zurückführen. Die Ergebnisse der MCR von der Untersuchung der Ramanspektren ($n=42$) des Kalibriersets zeigen, dass sich der Verlauf der Ramanspektren in Abhängigkeit von der Coatingauftragsmenge hauptsächlich aus zwei Komponenten zusammensetzt (Abbildung 3-61a). Diese entsprechen dem Ramanspektrum der Diprophyllintablette und des Polyvinylacetats (Abbildung 3-61 b).

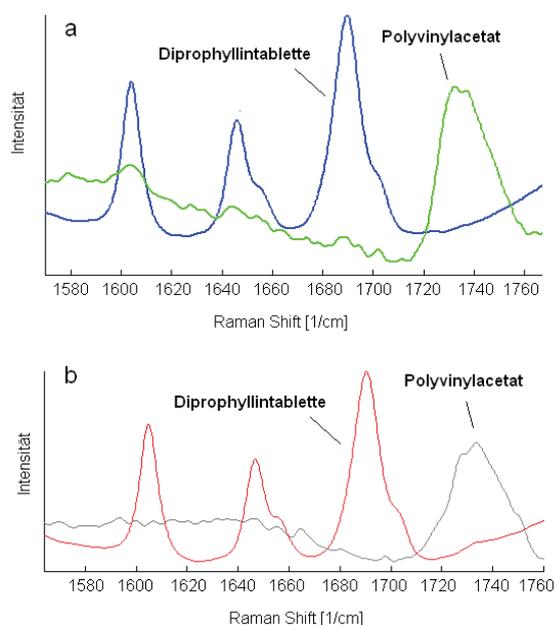


Abbildung 3-61: (a) MCR aufgelöste Spektren des Datensatzes vom Versuch A im Vergleich zum (b) Ramanspektrum der Diprophyllintablette und des Polyvinylacetats

Abbildung 3-62 zeigt anhand der MCR-Scores (Versuch A), dass der Beitrag des Polyvinylacetats in Abhängigkeit von der Coatingzeit ansteigt, und dass der Beitrag der

Diprophyllintablette zum Ramansignal infolge der Abschwächung des Kernsignals mit steigender Auftragsmenge abfällt. Wie anhand des Ramanspektrums (vgl. Abbildung 3-60) zu erwarten, ist der Beitrag des Polyvinylacetats zum Ramansignal verhältnismäßig gering.

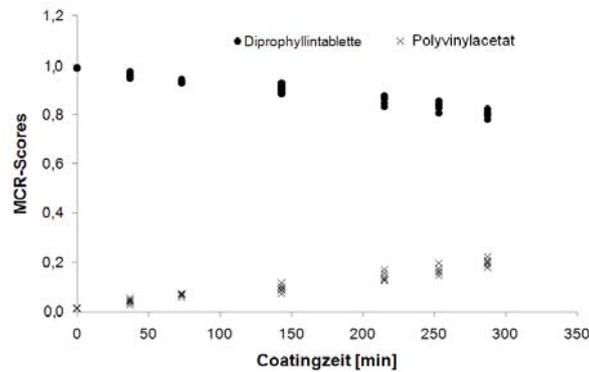


Abbildung 3-62: MCR-Scores (Versuch A) in Abhängigkeit von der Coatingzeit

Weiterhin ist aber erkennbar, dass im Gegensatz zur MCR beim Wirkstoffcoating (vgl. Kapitel 3.1.4.2, Abbildung 3-10 und 3.2.5.2, Abbildung 3-24) die MCR-Scores des Coatingmaterials am Coatinganfang den Wert Null haben. Dies kann man darauf zurückführen, dass sich in diesem Fall die charakteristischen Peaks vom Coatingmaterial und vom Kern nicht überlappen. Dadurch sind die in Abhängigkeit von der Coatingzeit erhaltenen Ramanspektren besser in die beiden Komponenten differenzierbar.

3.7.3 Referenzmethode Freisetzung

Abbildung 3-63 zeigt die in Abhängigkeit vom theoretischen Polymerauftrag bzw. von der Coatingzeit resultierenden Freisetzungskurven der gecoateten Tabletten von Versuch A. Tabelle 3-32 enthält die von der jeweiligen Coatingzeit mit Hilfe der Freisetzung ermittelte MDT von beiden Versuchen.

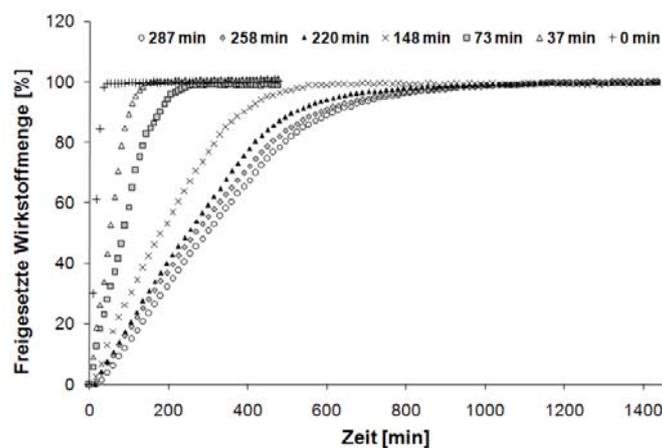
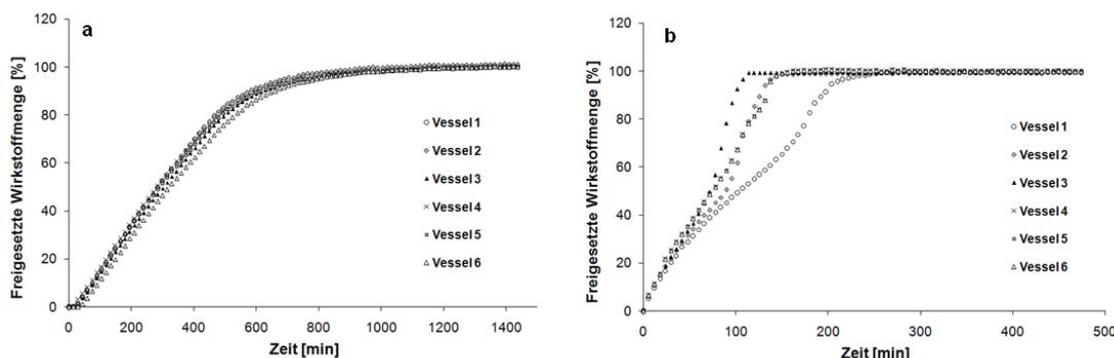


Abbildung 3-63: Freisetzungskurven von gecoateten Tabletten in Abhängigkeit von der Coatingzeit (Versuch A; n=6; Mw; Stabw < 3% (287 min und 0 min), < 6% (258 min, 220 min und 148 min), > 15% (73 min und 37 min))

Tabelle 3-32: Mit Hilfe der Freisetzung ermittelte MDT von bei dem entsprechenden Coatingzeitintervall gezogenen Proben von Versuch A und B (n=12)

Theoretischer Polymerauftrag (mg/cm ²)	Coatingzeit (min)	MDT			
		Mw (min)	Stabw (min)	VK (%)	95% KI
0	0	17,3	1,6	9,4	0,9
1	37	60,0	13,4	22,3	7,3
2	73	97,7	25,9	26,5	14,1
4	148	184,3	35,8	19,4	19,5
6	220	283,2	37,2	13,1	20,2
7	258	318,6	42,5	13,4	23,1
8	287	344,7	20,3	5,9	11,1

Wie erwartet steigt die ermittelte MDT mit zunehmendem Polymerauftrag an, aber man erkennt anhand des VK, dass es besonders am Prozessanfang zu starken Schwankungen in der MDT kommt. Erwartungsgemäß kam es am Prozessende analog wie bei den ungecoateten Diprophyllintabletten zu den geringsten Schwankungen in Bezug auf die MDT. Abbildung 3-64 zeigt die Freisetzungskurven der gecoateten Tabletten vom (a) Prozessende (287 min Coatingzeit) und vom (b) Prozessanfang (73 min Coatingzeit) aus dem Versuch A.

**Abbildung 3-64:** Freisetzungprofile von gecoateten Tabletten (a) am Prozessende (287 min Coatingzeit) und (b) vom Prozessanfang (73 min Coatingzeit) von Versuch A (n=6)

Bei den gecoateten Tabletten am Prozessende (a) erfolgte die Freisetzung des Diprophyllins nach einer kurzen Verzögerungsphase, in der der Film quoll, nach einer Kinetik 0. Ordnung, da sich in der Tablette eine gesättigte Lösung befand. Beim Freisetzungprofil der gecoateten Tabletten vom Prozessanfang (b) erkennt man, dass sich das Freisetzungsverhalten ungefähr nach 50 min bis 150 min verändert. Der plötzlich steile Anstieg der freigesetzten Wirkstoffmenge deutet darauf hin, dass der Film aufgrund der zu geringen Filmdicke gerissen ist und es somit zur Freisetzung der gesamten Wirkstoffmenge kommt. Am Prozessanfang besteht noch ein ungleichmäßiger Auftrag zwischen den Tabletten, das den unterschiedlichen Zeitpunkt des Filmrisses und damit die hohen Schwankungen in Bezug auf die MDT erklärt. Dies erschwert die Modellentwicklung zur Verfolgung des Coatingprozesses durch die inline Messungen. Denn anhand der chemischen Informationen, die in den Ramanspektren stecken,

kann man auf die Menge an aufgetragenem Polymer schließen. Aber man kann nicht die Coatinginhomogenitäten detektieren, die zum Filmriss führen können und dadurch die MDT beeinflussen. Daher kann man am Prozessanfang nicht anhand der durch die inline Messung bestimmten Auftragsmenge auf die MDT schließen. Tabelle 3-33 zeigt anhand der resultierenden Standardabweichung, dass es ab einer Coatingzeit von 148 min zu einer deutlichen Reduzierung der Schwankungen in der MDT kommt. Dies deutet zusammen mit dem deutlichen Anstieg der MDT darauf hin, dass nach einer erfolgten Coatingzeit von 148 min ein Coatingauftrag mit ausreichender Coatingdicke erfolgt ist, der gewährleistet, dass der Film während der gesamten Freisetzungsdauer nicht reißt. Damit kann man den Bereich des Coatingzeitpunktes abschätzen, ab dem es möglich ist, durch die inline gemessene aufgetragene Polymermenge auf die MDT zu schließen, weil ab diesem Zeitpunkt die MDT in unmittelbarem Zusammenhang mit der aufgetragenen Coatingmenge steht. Dies erkennt man auch anhand der mit Hilfe der Ramanspektroskopie ermittelten MDT. Die Tabelle 3-33 zeigt die vom Probensatz vom Versuch A (n=36) durch die Ramanmessung bestimmte MDT im Vergleich zu der mit der Freisetzung ermittelten MDT. Dabei wurde die durch die Referenzmethode ermittelte MDT als Referenzwert (100%) genommen und die mit Hilfe der Ramanmessung ermittelte MDT in Bezug zum Referenzwert gesetzt.

Tabelle 3-33: MDT (min) ermittelt durch die Ramanspektroskopie und die Freisetzung (n=6)

Coatingzeit (min)	Ramanspektroskopie		Freisetzung		Vgl. zum Referenzwert (%)
	Mw (min)	Stabw (min)	Mw (min)	Stabw (min)	
37	49,2	17,4	56,7	10,4	86,9
73	95,9	12,5	87,9	16,8	109,2
148	202,5	22,2	198,7	27,4	101,9
220	278,0	16,9	269,5	43,2	103,2
258	307,2	13,1	314,3	33,4	97,7
287	332,5	21,2	334,2	13,3	99,5

Man erkennt deutlich, dass es bei den Proben am Prozessanfang (37 min bis 73 min Coatingzeit) zu starken Abweichungen vom Referenzwert kommt, wobei mit der Ausnahme bei 220 min mit zunehmender Coatingzeit die Abweichungen kleiner werden. Das bestätigt, dass man bei zunehmender Coatingzeit anhand der durch die Ramanmessung bestimmten aufgetragenen Polymermenge besser auf die MDT schließen kann.

Mit Hilfe der PLS wurden die vorbehandelten Ramanspektren mit der durch die Freisetzung bestimmten MDTs korreliert. Das beste Modell wurde unter Einbeziehung von vier Hauptkomponenten erhalten, wobei dadurch von den X-Daten 99,9% und von den Y-Daten 96,7% der Varianz erklärt wurden. Das erstellte PLS-Modell ergab für den Datensatz der Kalibrierung (n=42; 15,7 min bis 359,2 min) einen RMSEC von 23,7 min. Die Überprüfung der Vorhersagegenauigkeit anhand des Validierungssets (Versuch B; n=36; 48,4 min bis 353 min) ergab einen RMSEP von 36,6 min.

Schließlich wurde anhand der inline Messungen die MDT in Abhängigkeit von der Coatingzeit vorhergesagt. Um die anhand der inline Messung vorhergesagte MDT zu überprüfen, wurden die bei den entsprechenden Coatingzeiten gezogenen Proben von Versuch A und B (n=12) als Referenzwert verwendet. Abbildung 3-65 zeigt, dass es im Vergleich zum Wirkstoffcoating (vgl. Kapitel 3.2) schwieriger ist, den Prozessverlauf anhand der inline Messungen zu verfolgen. Wie zuvor angenommen, stimmen die bei den Versuchen A und B anhand der inline Messung vorhergesagten MDT erst nach einer Zeit von ungefähr 220 min gut mit dem ermittelten Referenzwert überein. Dies kann man darauf zurückführen, dass zwar der Polymerauftrag gut anhand der inline Messungen mitverfolgt werden kann, aber es wie in Kapitel 3.2 erwähnt nicht möglich ist, anhand der inline Messungen die Coatinginhomogenitäten zwischen den Tabletten zu detektieren, die zur Abweichung vom erwünschten Freisetzungverhalten führen können.

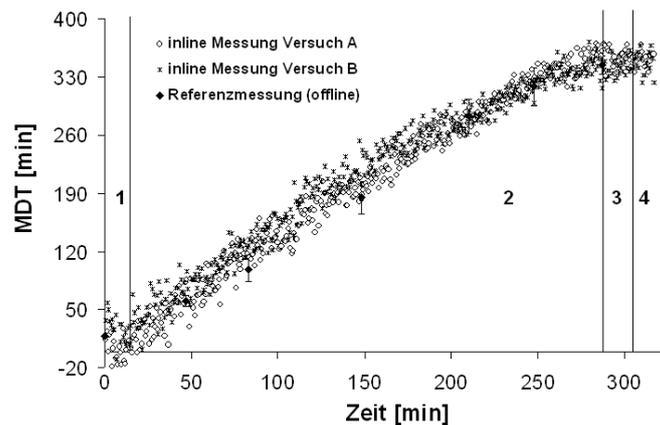


Abbildung 3-65: Vorhersage der MDT (min) anhand der inline Messung; Vergleich mit ermitteltem Referenzwert (n=12; $M_w \pm KI$ (95%)); Prozessabschnitte 1: Aufwärmphase, 2: Coatingphase, 3: Trocknungsphase, 4: Abkühlphase

Wie anhand der Referenzmessungen zu erkennen war, bestehen am Coatinganfang noch starke Ungleichmäßigkeiten beim Coatingauftrag, was zu starken Schwankungen in der MDT zwischen den Tabletten führt (vgl. Tabelle 3-32) und nicht anhand der inline Messungen zu erkennen ist. Erst ab einer Coatingzeit von 148 min bis 220 min erfolgte ein Coatingauftrag mit ausreichender Coatingdicke, wodurch anhand der inline Messungen die MDT vorhergesagt werden konnte.

3.7.4 Referenzmethode Terahertzspektroskopie

Mit Hilfe der Terahertzspektroskopie bzw. des Terahertz Pulsed Imaging (TPI) wurde die Coatingdicke von den zur jeweiligen Coatingzeit gezogenen Tabletten bestimmt und mittels PLS mit den vorbehandelten Ramanspektren korreliert. Dabei wurden vom Versuch A 42 Tabletten zur Erstellung des Modells verwendet, die auch später freigesetzt wurden (vgl.

Kapitel 3.7.3 und 3.7.5). Zusätzlich wurden jeweils 12 weitere Tabletten vom Versuch A und Versuch B als Validierungsset verwendet, um die Vorhersagegenauigkeit des Modells zu überprüfen. Abbildung 3-66 zeigt beispielhaft die Terahertzmessungen einer fertig gecoateten Tablette (287 min Coatingzeit) und einer wenig gecoateten Tablette (72 min Coatingzeit). Der Vorteil der TPI ist, dass die Oberfläche der Tablette abgetastet wird und im Gegensatz zu der Ramanspektroskopie somit Coatinginhomogenitäten detektiert werden können. Abbildung 3-66 zeigt von der fertig (a) und wenig (b) gecoateten Tablette jeweils die Falschfarbenbilder, bei denen jeder einzelne vermessene Bildpunkt (Pixel) abgebildet ist, wobei jedem Schichtdickenbereich eine Farbe zugeordnet wird. Zusätzlich sind die jeweils dazugehörigen (c+d) Schichtdickenverteilungen angegeben.

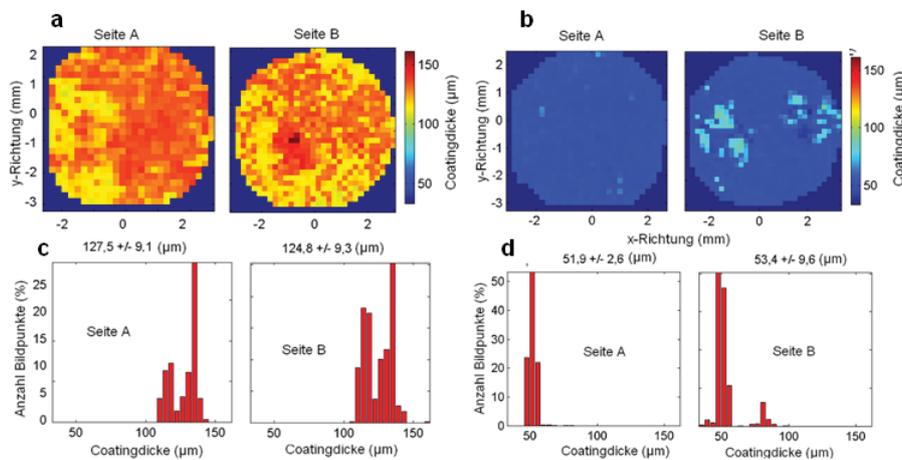


Abbildung 3-66: Ergebnisse der mit Hilfe der Terahertzspektroskopie vermessenen Tabletten nach einer Coatingzeit von (a+c) 287 min bzw. (b+d) 73 min (a+b Falschfarbenbilder; c+d jeweilige Schichtdickenverteilung (Mw±Stabw))

Tabelle 3-34 zeigt die mit Hilfe der TPI ermittelte Coatingdicke in Abhängigkeit von der Coatingzeit. Es ist zu erkennen, dass sich der VK ab einer Coatingzeit von 73 min deutlich verbessert und am Coatingende am besten ist. Weiterhin wird deutlich, dass es beim Prozessanfang und am Prozessende bei einem zusätzlichen theoretischen Polymerauftrag von 1 mg/cm^2 kaum zur Erhöhung der Coatingdicke kommt.

Tabelle 3-34: Mit Hilfe der TPI bestimmte Coatingdicke (μm) von den beim entsprechenden Coatingzeitintervall gezogenen Proben von Versuch A (n=6)

Theoretischer Polymerauftrag (mg/cm^2)	Coatingzeit (min)	Coatingdicke [μm]			
		Mw (μm)	Stabw (μm)	VK (%)	95% KI
1	37	45,5	5,6	12,2	4,4
2	73	51,4	3,8	7,4	3,0
4	148	77,0	4,8	6,2	3,8
6	220	105,0	7,0	6,6	5,6
7	258	123,9	8,9	7,2	7,1
8	287	135,8	5,3	3,9	4,2

Wenn man die gecoateten Tabletten bei einer Coatingzeit von 37 min und 73 min vergleicht, erkennt man anhand des 95 % KI, dass sie sich in Bezug auf die Coatingdicke nicht signifikant voneinander unterscheiden. Im Falle der gecoateten Tabletten am Prozessende (Coatingzeit 258 min bzw. 287 min) kommt es nur zu einem geringen Unterschied der Coatingdicke. Aber bei beiden Fällen kommt es bei einem zusätzlichen theoretischen Polymerauftrag von 1 mg/cm^2 zur deutlichen Reduzierung des VK, das auf eine verbesserte Coatinghomogenität hindeutet.

Mit Hilfe der PLS wurden die vorbehandelten Ramanspektren mit der durch die TPI bestimmten Coatingdicke korreliert. Abbildung 3-67 zeigt die (a) p-Loadings und das (b) u-/t-Score Diagramm der ersten Hauptkomponente. Anhand der p-Loadings erkennt man die drei charakteristischen Peaks des Diprophyllins und den Peak vom Polyvinylacetat (vgl. Abbildung 3-60). Die Peaks des Diprophyllins sind im Gegensatz zum Peak des Polyvinylacetats an der x-Achse gespiegelt, das darauf hindeutet, dass mit zunehmendem Coatingauftrag der Beitrag des Diprophyllins zum Ramansignal sinkt. Dies wurde bereits anhand der MCR bestätigt (vgl. Kapitel 3.7.2, Abbildung 3-61 und Abbildung 3-62).

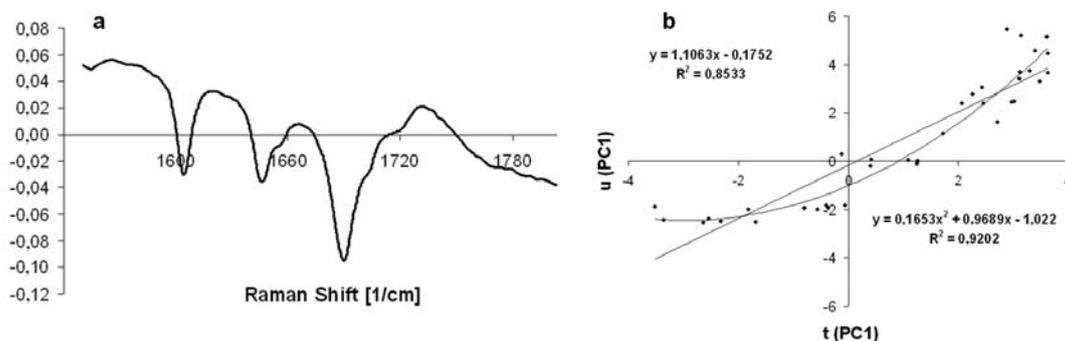


Abbildung 3-67: (a) p-Loadings und (b) u-/t-Score Diagramm der 1. Hauptkomponente

Auffällig ist, dass die im Laufe der Coatingzeit erfolgten Änderungen der Ramanspektren nicht in einem linearen Zusammenhang mit der Coatingdicke stehen (Abbildung 3-67 (b)), womit die Modellerstellung erschwert ist. Bei Untersuchung der einzelnen X-Variablen (einzelne Wellenzahlen des Ramanspektrums) mit Hilfe des Programms SIMCA fällt auf, dass keine Normalverteilung vorliegt. Im Programm SIMCA wird für jede Variable ein „Skewness-Wert“ angegeben. Für eine Normalverteilung sollte er möglichst nahe null sein, aber bei der vorliegenden Arbeit lagen die Werte im Durchschnitt bei ungefähr 1,2, womit eine linkssteile Verteilung vorliegt. Anhand des u-/t-Score Diagramms der ersten Hauptkomponente (vgl. Abbildung 3-67 (b)) erkennt man, dass man die mit zunehmender Coatingdicke erfolgten Änderungen in den Ramanspektren besser durch eine quadratische Funktion erklären kann. Daher wurden die X-Variablen (Ramanspektren) mit Hilfe einer

Quadratwurzelfunktion transformiert, wodurch der durchschnittliche „Skewness-Wert“ auf $<0,3$ sank.

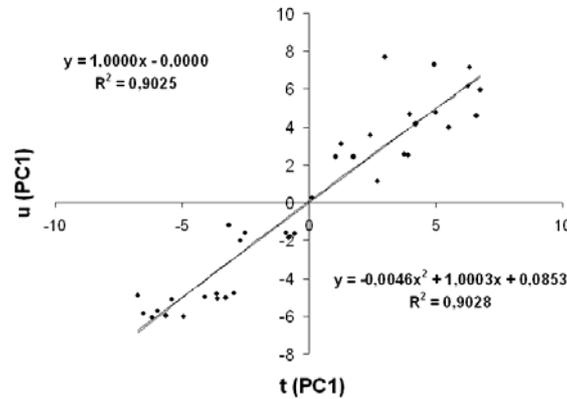


Abbildung 3-68: u-/t- Score Diagramm der 1. Hauptkomponente nach erfolgter Transformation der X-Variablen. Abbildung 3-68 zeigt, dass sich nach erfolgter Transformation der lineare Zusammenhang zwischen den Ramanspektren und der Coatingdicke deutlich verbessert hat. Daher erfolgte die Modellerstellung mit Hilfe der transformierten Ramanspektren.

Das beste Modell wurde unter Einbeziehung von drei Hauptkomponenten erhalten, wobei dadurch von den X-Daten 99,2% und von den Y-Daten 96,9% der Varianz erklärt wurden. Das erstellte PLS-Modell ergab für den Datensatz der Kalibrierung ($n=36$; $43,2 \mu\text{m}$ bis $145,9 \mu\text{m}$) einen RMSEC von $6,5 \mu\text{m}$. Die Überprüfung der Vorhersagegenauigkeit anhand des 1. Validierungssets (Versuch A; $n=12$; $44,4 \mu\text{m}$ bis $123,8 \mu\text{m}$) bzw. 2. Validierungssets (Versuch B; $n=12$; $49,6 \mu\text{m}$ bis $138,2 \mu\text{m}$) ergab einen RMSEP von $17,1 \mu\text{m}$ bzw. $16,8 \mu\text{m}$.

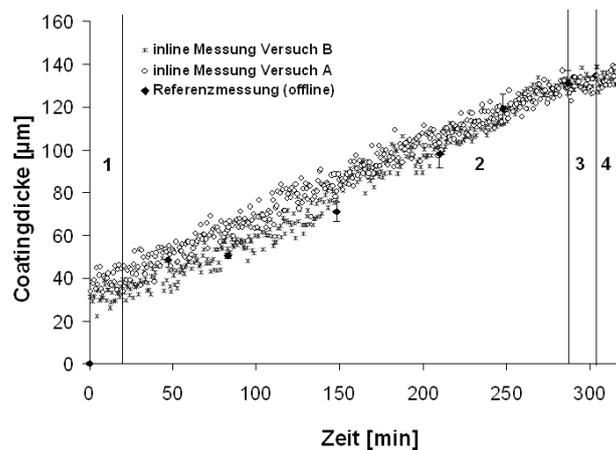


Abbildung 3-69: Vorhersage der Coatingdicke (μm) anhand der inline Messung; Vergleich mit ermitteltem Referenzwert ($n=10$; $M_w \pm KI$ (95%)); Prozessabschnitte 1: Aufwärmphase, 2: Coatingphase, 3: Trocknungsphase, 4: Abkühlphase

Schließlich wurde anhand der inline Messungen die Coatingdicke in Abhängigkeit von der Coatingzeit vorhergesagt. Um die anhand der inline Messung vorhergesagte Coatingdicke zu überprüfen, wurden die bei den entsprechenden Coatingzeiten gezogenen und offline mit der

TPI vermessenen Proben von Versuch A und B ($n=10$) als Referenzwert verwendet (vgl. Abbildung 3-69).

Analog wie im Kapitel 3.7.3 erkennt man, dass die Vorhersage der Coatingdicke anhand der inline Messungen erst ab einer Coatingzeit von ungefähr 220 min mit den ermittelten Referenzwerten übereinstimmt. Am Prozessanfang ist bei den anhand der inline Messungen vorhergesagten Werten ein offset zu sehen. Obwohl noch kein Polymerauftrag erfolgte, wird am Prozessanfang eine Coatingdicke von 30 bis 40 μm vorhergesagt. Dies kann man darauf zurückführen, dass bei der Modellerstellung keine ungecoateten Diprophyllintabletten als Nullwert verwendet wurden. Die ungecoateten Tabletten wurden bewusst nicht für die Modellerstellung verwendet, da sich bei deren Verwendung das Modell verschlechterte. Das Programm SIMCA besitzt eine Funktion („Distance to model“ (DMoD)), mit der man Ausreißer detektieren kann, die nicht mit der durch die Hauptkomponenten erklärten Varianz in den X-Daten (DMoDX) oder Y-Daten (DMoDY) im Zusammenhang stehen und damit das Modell verschlechtern. Die genaue Vorgehensweise ist in der Literatur [76] näher erläutert. Anhand des DMoDX-Diagramms (vgl. Kapitel 7, Abbildung 7-21) erkennt man deutlich, dass die ungecoateten Diprophyllintabletten nicht in einem Zusammenhang mit der durch die Hauptkomponenten erklärten Varianz stehen, da sie außerhalb des unkritischen Bereichs liegen. Dies kann man einerseits darauf zurückführen, dass der Beitrag des Diprophyllinkerns zum Ramansignal über den ganzen Coatingverlauf dominiert. Aufgrund der Eindringtiefe des Laserspots der P^hAT-Sonde (ca. 2 mm) ist die Abschwächung des Kernsignals durch den Coatingauftrag (ca. 136 μm) auch am Prozessende nur minimal. Weiterhin ist auch am Prozessende die Fläche unter dem charakteristischen Peak des Polyvinylacetats im Vergleich zu den Flächen unter den Peaks des Diprophyllins verhältnismäßig klein (vgl. Abbildung 3-60), wodurch die aufgetragene Polymermenge auch am Prozessende nur einen kleinen Anteil zum Ramansignal beiträgt (vgl. Abbildung 3-62). Damit erhält man am Coatinganfang nur eine minimale Abschwächung des Diprophyllinsignals und nur ein geringes Signal vom Coatingmaterial, wodurch sich das Ramanspektrum von der ungecoateten und von der gecoateten Tablette am Prozessanfang wenig unterscheidet. Im Gegensatz dazu erfolgt bei einer Coatingzeit von 37 min schon ein Auftrag mit einer durchschnittlichen Coatingdicke von 45 μm (vgl. Tabelle 3-34), die damit immerhin ungefähr 1/3 der am Prozessende erhaltenen Coatingdicke entspricht (136 μm). Dies erklärt, warum die ungecoateten Tabletten mit 0 μm Coatingdicke nicht mit der durch die Hauptkomponenten erklärten Varianz im Zusammenhang stehen und die schlechte Vorhersage der Coatingdicke am Prozessanfang. Dadurch wird die Verfolgung des Prozesses anhand der inline Messung erheblich erschwert.

Im Vergleich zum Wirkstoffcoating (vgl. Kapitel 3.2) kommt es nicht zum klaren Intensitätsanstieg des zu bestimmenden Analyten, der damit gut in Abhängigkeit von der Coatingzeit zu verfolgen ist. Um die Verfolgung des Prozesses zu erleichtern, könnte man den Anteil vom TiO₂ in der Coatingformulierung erhöhen. Dieser ergibt ein gutes und klares Ramansignal im Wellenzahlbereich 350 cm⁻¹ bis 650 cm⁻¹. Bei der vorliegenden Arbeit war die insgesamt aufgetragene Menge an TiO₂ (vgl. Tabelle 6-19) zu gering, um den Prozess gut verfolgen zu können.

3.7.5 Vergleich der Referenzmethoden Terahertzspektroskopie und Freisetzung

Abbildung 3-70 zeigt die in Abhängigkeit von der jeweiligen Coatingzeit ermittelten Referenzwerte des für die Modellerstellung verwendeten Probensatzes von Versuch A.

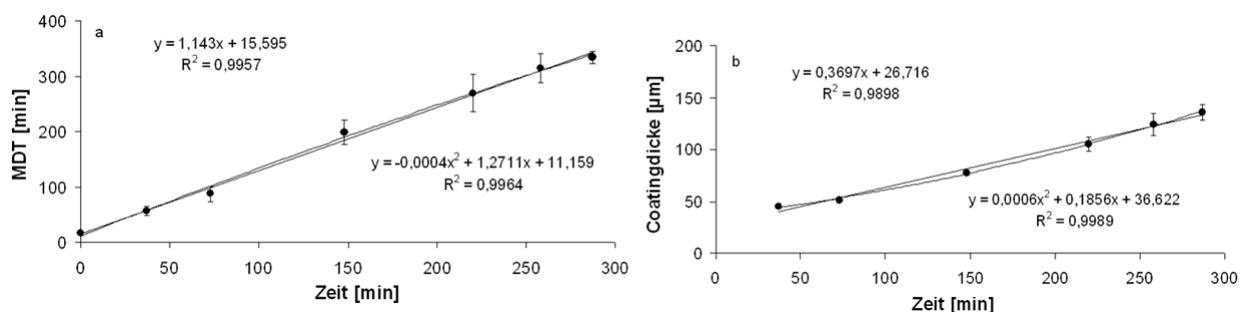


Abbildung 3-70: Ermittelte (a) MDT und (b) Coatingdicke in Abhängigkeit von der Coatingzeit für Versuch A (n=6; Mw±95%KI)

Wie in Kapitel 3.7.4 beschrieben erkennt man deutlich, dass sich die Coatingdicke in Abhängigkeit von der Coatingzeit besser mit einer Funktion 2. Grades beschreiben lässt, während bei der MDT die quadratische Funktion kaum zur Verbesserung führt. Weiterhin stehen die durch die jeweiligen Referenzmethoden bestimmten MDT bzw. Coatingdicken nicht in einem linearen Zusammenhang miteinander (vgl. Abbildung 3-71 (a)), wodurch mit beiden Referenzmethoden zwei unabhängige PLS-Modelle erstellt werden mussten.

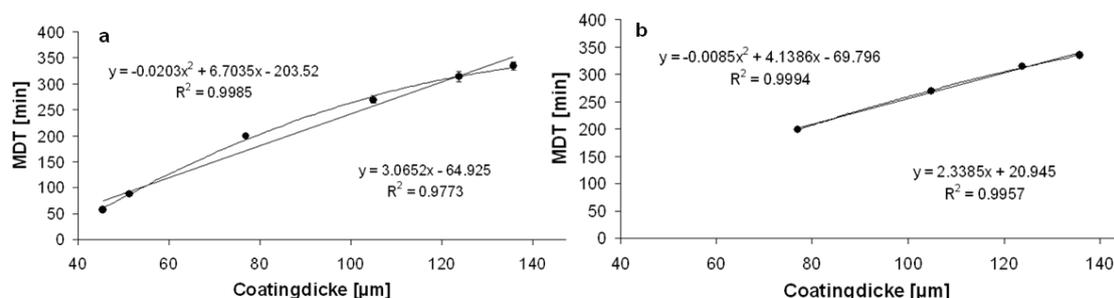


Abbildung 3-71: Bei den jeweiligen Coatingzeiten mit Hilfe der jeweiligen Referenzmethode ermittelte MDT (min) bzw. Coatingdicke (µm) (Versuch A; n=6, (a) 37 min bis 287 min (b) 148 min bis 287 min)

Verwendet man sowohl die MDT und als auch die Coatingdicke als Y-Variable für ein Modell, kommt es zur Modellverschlechterung. Denn damit beide Y-Variablen ausreichend

erklärt werden, muss ein Kompromiss beim Finden des funktionellen Zusammenhangs zwischen der in den Ramanspektren auftretenden Veränderung und den beiden Y-Variablen erfolgen. Auffällig ist, dass beide Referenzwerte ab einer Coatingzeit von 148 min miteinander korrelieren. Dies kann man darauf zurückführen, dass der Film ab einer Coatingzeit von 148 min eine ausreichende Dicke hat und es nicht mehr zum Filmriss kommt. Wenn diese Voraussetzung gegeben ist, steht die MDT im direkten Zusammenhang mit der Coatingdicke. Abbildung 3-63 und Tabelle 3-32 zeigen, dass es ab einer Coatingzeit von 148 min zu einer reproduzierbaren und deutlich verlängerten Wirkstofffreisetzung kommt.

Das TPI hat den Vorteil, dass durch das Abtasten der Tablettenoberfläche Coatinginhomogenitäten innerhalb einer Tablette detektiert werden können. Abbildung 7-22 (vgl. Kapitel 7) zeigt beispielhaft die Ergebnisse der Terahertzmessungen einer Tablette von einer Coatingzeit von 220 min (Probe 6). Man erkennt deutlich die Coatinginhomogenität (87,2 μm bzw. 96,3 μm). Die Tablette wurde analog wie bei der TPI von beiden Seiten mit Hilfe der Ramanspektroskopie offline vermessen und anschließend mit den Ergebnissen der TPI verglichen. Weil die Seiten der mit TPI vermessenen Tabletten nicht gekennzeichnet waren, konnte man bei der Vermessung mit der Ramanspektroskopie die Ergebnisse nicht mehr der jeweiligen Seite zuordnen. Beim Beispiel der Probe der Coatingzeit 220 min (Probe 6) detektiert man auch mit der Ramanspektroskopie die Coatinginhomogenität zwischen beiden Seiten (87,9 μm bzw. 99,4 μm) der Tablette. In Tabelle 7-9 bzw. Tabelle 7-10 (vgl. Kapitel 7) sind die mit der Raman- und THz-Spektroskopie ermittelten Coatingdicken des für die Modellerstellung verwendeten Probensatzes von Versuch A aufgelistet. Bei der Messung mit der Ramanspektroskopie wird die gesamte Oberfläche der Tablette erfasst. Damit ist es im Gegensatz zur TPI nicht möglich, Coatinginhomogenitäten innerhalb der Oberfläche zu detektieren. Bei Untersuchung der Ergebnisse der TPI erkennt man anhand der Standardabweichungen, dass auch Coatinginhomogenitäten innerhalb der Oberfläche einer Seite bestehen, die mit Hilfe der Ramanspektroskopie nicht detektiert werden können und damit zur Ungenauigkeit der Vorhersage führen. Zum Beispiel wies die mit Hilfe der Ramanspektroskopie ermittelte Coatingdicke von der bei der Coatingzeit 258 min gezogenen Probe 3 eine stärkere Inhomogenität zwischen beiden Seiten vor (105,9 μm bzw. 122,24 μm), als mit der TPI ermittelt wurde (114,6 \pm 8,2 μm bzw. 120,1 \pm 10 μm). Aber man erkennt anhand der Standardabweichungen der ermittelten Coatingdicke (TPI), dass beide Seiten inhomogen waren, was durch die Ramanspektroskopie nicht detektiert werden konnte. Bei der Probe 3 der Coatingzeit 287 min lag der umgekehrte Fall vor. Die mit Hilfe der Ramanspektroskopie ermittelte Coatingdicke (131,3 μm bzw. 133,0 μm) zeigte kaum Unterschiede bei beiden

Seiten im Gegensatz zu den mit Hilfe der TPI ermittelten Werten ($120,5 \pm 9,2 \mu\text{m}$ bzw. $129,6 \pm 9,3 \mu\text{m}$), die aber wiederum anhand der Standardabweichungen eine große Inhomogenität der jeweiligen Seite aufzeigen.

3.7.6 Zusammenfassung

Es war nicht möglich, den gesamten Prozess beim funktionellen Coaten zur Modifizierung der Freisetzung vollständig anhand der inline Messungen zu verfolgen. Im Vergleich zum Wirkstoffcoating erhält man keinen stetigen Anstieg des zu quantifizierenden Analyten. Die Hauptinformation in den Spektren steckt in der Signalabschwächung des Kerns und einem verhältnismäßig kleinen Anstieg der für das Polymer charakteristischen Peaks. Die im Laufe der Coatingzeit erfolgten Änderungen in den Ramanspektren stehen nicht in einem linearen Zusammenhang mit der ermittelten Coatingdicke, sondern lassen sich besser durch eine quadratische Funktion erklären. Daher wurden die X-Variablen (Ramanspektren) mit Hilfe einer Quadratwurzelfunktion transformiert.

Weiterhin steht die anhand der inline Messung ermittelte aufgetragene Polymermenge nicht in einem direkten Zusammenhang mit dem gesuchten Referenzwert. Die Bestimmung der MDT mit Hilfe der Freisetzung hat gezeigt, dass es gerade am Anfang des Coatingprozesses zu großen Schwankungen in Bezug auf die MDT kommt. Bestätigt wird es anhand der mit Hilfe der TPI ermittelten Coatingdicken. Die mit Hilfe der Terahertzspektroskopie ermittelten Coatingdicken zeigen, dass am Prozessanfang die Filme noch zu dünn sind und starke Coatinginhomogenitäten zwischen den Tabletten bestehen. Dies kann zum Filmriss und damit zur Abweichung vom gewünschten Freisetzungsverhalten führen. Weil es mit Hilfe der Ramanspektroskopie nicht möglich ist, diese Coatinginhomogenitäten zu detektieren, kommt es am Prozessanfang zu Ungenauigkeiten der Vorhersage der MDT. Erst bei ausreichender Coatingdicke steht die durch die Ramanmessung ermittelte aufgetragene Polymermenge im direkten Zusammenhang mit der MDT. Dadurch kann der Prozess erst nach einer bestimmten Coatingzeit gut verfolgt werden. Aber damit war es möglich, den Endpunkt zu detektieren, zu dem der erforderliche Polymerauftrag erfolgt ist, um die gewünschte Filmdicke bzw. mittlere Auflösungszeit zu erreichen.

4 Zusammenfassung der Arbeit

Der Coatingprozess einer 3,5 kg Charge im Laborcoater wurde mit Hilfe der Ramanspektroskopie anhand von inline Messungen verfolgt. Dabei wurde mit der multivariaten Datenanalyse ein Modell erstellt, um den Coatingfortschritt zu beschreiben. Im Gegensatz zur univariaten Regression werden bei der multivariaten Datenanalyse geeignete spektrale Bereiche zur Modellerstellung verwendet, wodurch man mehr Informationen aus den erhaltenen Messdaten gewinnt, die mit dem Coatingverlauf in Zusammenhang gebracht werden können. Dabei stellen die Auswahl des spektralen Wellenzahlbereiches, die Anzahl der verwendeten Hauptkomponenten und die Datenvorbehandlung wichtige Parameter dar, welche die Qualität des Modells entscheidend beeinflussen.

Die mit der Ramanspektroskopie entwickelte Methode wurde in Übereinstimmung mit der ICH Guideline Q2 validiert. Dabei wurden die charakteristischen Validierungselemente in Hinblick auf die Übertragung für inline Messungen untersucht. Weil die Schwankung der Intensität der Anregerquelle die Präzision der erhaltenen Analyseergebnisse beeinflusst, ist eine kontinuierliche Überprüfung der entwickelten Methode notwendig, um zu gewährleisten, dass die Methode bei der Anwendung über einen längeren Zeitraum noch geeignet ist für den beabsichtigten Gebrauch. Im Gegensatz zur Trommeldrehzahl, die nicht signifikant die Vorhersage des Modells beeinflusst, kommt dem Messabstand eine wichtige Bedeutung zu. Aber bedingt durch die große Tiefenschärfe der P^hAT-Sonde ist ein Spielraum für im Prozess auftretende Veränderungen im Sondenabstand zur Tablettenoberfläche gegeben.

Mit Hilfe des erstellten multivariaten Modells war es möglich, anhand der inline Messungen den Prozessverlauf beim Wirkstoffcoating auf Placebotabletten zu verfolgen. Die Ramanspektren enthalten chemische Informationen über das Coatingmaterial, womit die im Laufe des Prozesses erfolgten Veränderungen in den Spektren im direkten Zusammenhang mit dem Coatingfortschritt stehen. Weiterhin war es auch möglich, bei genügend hoher Konzentration des Diprophyllins in der Sprühflüssigkeit bzw. bei genügend aufgetragener Menge den Auftrag auf Diprophyllintabletten zu verfolgen. Aufgrund der Eindringtiefe von ungefähr 2 mm des Laserspots der P^hAT-Sonde konnte auch nach dem Prozess der Kern ausreichend detektiert werden. Da sich die Zusammensetzung der Sprühflüssigkeit und der Diprophyllintabletten voneinander unterscheiden, kann der Prozess auch durch die inline Messungen verfolgt werden, wenn die Konzentration des Diprophyllins in der Sprühflüssigkeit stark erniedrigt wird. Die Veränderungen in den Spektren, die im Laufe des Prozesses durch die anderen Komponenten der Sprühflüssigkeit herbeigeführt werden, können verwendet werden, den Prozess zu verfolgen. Dadurch aber verlieren die in den

Ramanspektren enthaltenen Informationen die Spezifität für das Diprophyllin und führen zu weniger genauen Vorhersagen der Diprophyllinmenge.

Mit Scale up Versuchen konnte gezeigt werden, dass die aufgetragene Diprophyllinmenge auf Placebotabletten auch beim Coating einer 30 kg Charge in einem größeren Coater durch die inline Messungen vorhergesagt werden konnten.

Die inline Messung beim Coating wird dadurch limitiert, dass jede erfolgte Messung im Prozess einen Durchschnittswert von mehreren Tabletten darstellt, wodurch eine Detektion von Coatinginhomogenitäten zwischen Tabletten unmöglich wird. Selbst im vereinfachten Vorversuch mit einer Drehscheibe war es schwierig, die Coating Uniformity zwischen sich bewegenden Tabletten mit Hilfe der Ramanspektroskopie zu untersuchen. Um die Coatinginhomogenität annähernd detektieren zu können, muss die Messzeit drastisch verkürzt werden, wobei aufgrund des Signal/Rausch Verhältnisses die Verkürzung der Messzeit limitiert ist. Die Verbesserung des Signal/Rausch Verhältnis ist durch Verwendung eines Analyten, der ein wesentlich stärkeres Ramansignal (TiO_2) ergibt oder durch eine Verbesserung der technischen Möglichkeiten des Ramangerätes (Detektor, Anregungsquelle) möglich.

Beim funktionellen Coaten zur Modifizierung der Freisetzung war es im Gegensatz zum Wirkstoffcoating nicht möglich, den gesamten Prozess anhand der inline Messungen zu verfolgen. Im Vergleich zum Wirkstoffcoating erhält man keinen stetigen Anstieg des zu quantifizierenden Analyten. Die Hauptinformation in den Spektren steckt in der Signalabschwächung des Kerns und einem verhältnismäßig kleinen Anstieg der für das Polymer charakteristischen Peaks. Weiterhin steht die anhand der inline Messung ermittelte aufgetragene Polymermenge nicht in einem direkten Zusammenhang mit dem gesuchten Referenzwert. Die mit Hilfe der Terahertzspektroskopie ermittelten Coatingdicken zeigen, dass am Prozessanfang die Filme noch zu dünn sind und starke Coatinginhomogenitäten zwischen den Tabletten bestehen. Dies kann zum Filmriss und damit zur Abweichung vom gewünschten Freisetzungsverhalten führen. Weil es mit Hilfe der Ramanspektroskopie nicht möglich ist, diese Coatinginhomogenitäten zu detektieren, kommt es am Prozessanfang zu Ungenauigkeiten der Vorhersage der mittleren Auflösungszeit (MDT). Erst bei ausreichender Coatingdicke steht die durch die Ramanmessung ermittelte aufgetragene Polymermenge im direkten Zusammenhang mit der MDT. Dadurch kann der Prozess erst nach einer bestimmten Coatingzeit gut verfolgt werden, wodurch es aber möglich war, den Endpunkt des Prozesses zu detektieren.

5 Summary

A model was constructed on a small-scale pan coater for monitoring the coating process with a batch size of 3.5 kg with inline measurements by means of Raman spectroscopy. Therefore the application of multivariate data analysis was necessary. Compared to the univariate regression the multivariate data analysis applied appropriate spectral regions for the model development in order to obtain more information by the measured data. The selection of the spectral region, the number of principle components and the data pretreatment were important parameters for the quality of the model.

The Raman spectroscopic procedure was validated in agreement with the ICH Guideline Q2. The typical validation characteristics for assay procedures were examined considering the transfer to real time monitoring and fulfilled the requirements for the intended purpose of the analytical procedure. Critical factors of the method were the fluctuation of the total laser intensity and changes in the instrumental throughput, which influence the precision of the method. Therefore, a continuous verification and revalidation of the developed model was necessary when using the model over a longer period in order to guarantee the suitability of the method.

Raman spectroscopy turned out to be an appropriate PAT tool in active coating. The constructed model was applicable to determine the amount of coated active ingredient with sufficient accuracy. Furthermore, it was possible to detect the amount of coated active ingredient on cores with the API itself, which is beneficial and applicable for dosage forms with a delayed release core coated with an immediate dose. The most appropriate working distance for the model development is 22 cm, but from the procedural point of view it is not possible to ensure the same working distance during the process. However because of the high depth of the field little displacements of the sample related to the probe did not effect the prediction of the model decisively. Furthermore, the variation of the pan speed in dependence on the coating step did not effect the prediction of the model to a high extent. These results indicate that the method was not vigorously disturbed by variation of process parameters or measurement conditions within a restricted range.

Furthermore, it was possible to monitor the process of the active coating in a scale up experiment with a batch size of 30 kg.

The limitation of the inline measurements by the Raman spectroscopy was that every measurement covered several tablets and for this reason it was not possible with the developed method to detect inhomogeneity in content within the batch. A preliminary experiment with a turntable was performed in order to detect inhomogeneity in content within

the batch. In dependence on the circulation speed and the arrangement of the tablets a short scanning time was required. But the reduction of the scanning time was limited by the technical feasibility, sensitivity and accuracy of the Raman equipment.

In the case of the functional coating process it was not possible to monitor the whole process. Compared to the active coating no continuously increasing signal was obtained. The main information in the spectra came from the attenuation of the core by the coated film and a comparatively weak rise of a characteristic peak of the polymer. Furthermore, the detected polymer amount was not directly linked to the mean dissolution time. When an adequate amount of polymer was coated on the core, the polymer amount detected by the Raman measurement correlates with the mean dissolution time. Consequently, the coating process could be followed after an adequate coating time where by the end point of the process could be detected.

6 Experimenteller Teil

6.1 Methodvalidierung

6.1.1 Zusammensetzung der Coatingrezepturen und deren Herstellung

Es wurde eine wässrige Sprühformulierung mit 60% Diprophyllin bezogen auf den Feststoffanteil verwendet. Für die benötigten Blindproben (Leerproben) hingegen wurde die wirkstofffreie Sprühformulierung verwendet. Für die Zusammensetzung und Herstellung der Sprühformulierungen siehe Kapitel 6.2.1.

6.1.2 Eigenschaften der verwendeten Tabletten

Die für die Versuche verwendeten Placebotabletten wurden von der Firma Bohle (L.B. Bohle, Ennigerloh, Deutschland) bereitgestellt und hatten folgende Zusammensetzung:

- Tablettose[®] 80 49,5%
- Avicel PH 101 45,0%
- Croscarmellose 5,0%
- Magnesiumstearat 0,5%

Die Eigenschaften der Placebotabletten sind in Tabelle 6-1 aufgeführt und wurden von der Firma Bohle bestimmt:

Tabelle 6-1: Eigenschaften der Placebotabletten (n=100)

Messgröße	Einheit	Mittelwert	Standardabweichung
Masse	mg	200	2
Bruchkraft	N	120	10
Tablettendurchmesser	mm	8,00	0,01
Tablettenhöhe	mm	3,85	0,01

6.1.3 Prozessparameter beim Coaten

Vgl. Kapitel 6.2.3

6.1.4 Referenzmethode UV-Spektroskopie

Es wurde der Zusammenhang zwischen der gemessenen UV-Absorption und der Konzentration des Diprophyllins bestimmt. Dafür wurden zehn unterschiedliche Diprophyllinmengen auf der Analysenwaage Sartorius[®] MC 210 P (Sartorius[®] AG, Göttingen, Deutschland) abgewogen und jeweils in einem 500 ml Messkolben in entionisiertem Wasser gelöst. Anschließend wurden die Lösungen jeweils dreimal mit einem UV/Vis Spektrometer (Lambda 2 UV/Vis Spektrometer, Perkin-Elmer, Überlingen, Deutschland) bei einer Wellenlänge von 273 nm in einer 1 cm Küvette vermessen.

6.1.5 PAT-Methode Ramanspektroskopie

6.1.5.1 P^hAT-System

Für die Ramanmessungen wurde ein P^hAT-System der Firma Kaiser Optical Systems (Ann Arbor, MI, USA) verwendet, das mit einer P^hAT-Sonde für kontaktfreie Messungen ausgestattet ist. Es ist ein dispersives Ramanspektrometer-System und besteht aus einer monochromatischen Lichtquelle (Invictus NIR Laser 785 nm, 400 mW), einem Gittermonochromator mit vorgeschalteten Filtern (Notchfilter) zur Unterdrückung des elastischen Streuanteils und einem empfindlichen Flächen-Halbleiterdetektor (engl. Charge-coupled devices = CCD), der zur Aufnahme des spektral zerlegten Streulichtes dient. Beim CCD-Detektor fällt ein bestimmter Wellenzahlbereich auf den Detektor und wird simultan registriert (multi-channel Modus). Dadurch sind schnelle simultane Messungen über einen bestimmten Wellenzahlbereich möglich. Er besteht aus p-dotiertem Silizium als Substrat, darüber befindet sich eine Siliziumdioxid-Schicht und darauf Elektroden aus polykristallinem Silizium, welche die sogenannten Pixel definieren. Diese Pixel sind in einer zweidimensionalen Matrix angeordnet. Während der Belichtung wird eine Spannung so angelegt, dass sich unter dem polykristallinen Silizium Potenzialtöpfe (ladungsträgerfreie Zonen) bilden, in denen die Ladungsträger, die durch den inneren Fotoeffekt entstanden sind, gesammelt werden. Nach der Belichtung erfolgt durch Spannungsänderungen das Auslesen der Ladungen, indem sie Pixel für Pixel an den Rand der Detektorfläche geschoben und nach einer Signalverstärkung vom Computer verarbeitet werden. Zu beachten ist, dass der CCD-Detektor empfindlich ist im VIS-Bereich, und Elektronen schon bei Raumtemperatur angeregt werden können, wodurch auch ohne Lichteinfall schwache Signale auftreten können [81,120]. Dies wird als Dunkelstrom (engl. Dark Current) bezeichnet und wird durch die Bildung spontaner, freier Ladungsträger auf dem lichtempfindlichen Sensor verursacht. Wie Lichtphotonen kann auch Umgebungswärme als Energiezufuhr ausreichen, um freie Elektronen zu erzeugen. Dieser Effekt ist temperaturabhängig und kann durch Kühlung stark gemildert werden. Durch eine Kamerakalibrierung (Dunkelbild-Kalibrierung, Dunkelstromabgleich) kann dieser Effekt gemildert werden, da der Dunkelstrom für jeden Pixel individuell ist. Weiterhin können „kosmische Strahlen“ (engl. Cosmic Ray) von außen auf den CCD-Detektor treffen und Elektronen anregen, wodurch starke Signale resultieren. Da eine exponentiell hohe Aufladung erfolgen muss, werden nur sehr wenige Pixel beeinflusst, und es resultiert ein sehr schmaler Peak mit hoher Intensität, der als Impulsspitze (engl. Spike) bezeichnet wird. Die von der kosmischen Strahlung induzierten Spikes treten nicht zweimal hintereinander an derselben Stelle auf, wodurch Sie leicht erkennbar und

entfernt sind. Für den Spike-Abgleich erfolgt eine Wiederholungsmessung, wobei beide Spektren miteinander verglichen werden und die auftretenden Abweichungen voneinander entfernt werden (Cosmic-Ray-Filterung). Daher wird zur Optimierung des Signal/Rausch-Verhältnisses der CCD-Detektor thermoelektrisch gekühlt (-40°C) und es erfolgt vor jeder Messung ein Dunkelstromabgleich und eine Cosmic-Ray-Filterung (vgl. Kapitel 6.1.5.2).

Die Trennung der Raman-Banden von dem elastischen gestreuten Licht erfolgt über den Notchfilter (engl. Notch = Kerbe). Er stellt einen schmalbandigen spektralen Bandfilter dar, der die Anregungslinie blockiert und den gesamten Rest des Streuspektrums weitestgehend unverändert lässt. Weiterhin finden anorganische Glasfasern zur Leitung des Anregungslichtes und des Streulichtsignals Anwendung, wodurch es möglich ist, die Laserlichtquelle, den Messort und das Spektrometer räumlich voneinander zu trennen. Damit muss sich am Messort nur die Messsonde befinden, wodurch kontinuierliche Raman-Messungen auch in schwer erreichbaren oder kritischen Bereichen z.B. Kernreaktoren, Reinräumen, Druck- und Vakuumanlagen durchgeführt werden können. Durch die Trennung des Spektrometers und der Laserlichtquelle vom Messort steht die Messsonde allein mit dem Prozessmedium in Verbindung und stellt somit die Schnittstelle zum Prozess dar. Die Ramansonde fokussiert das Laserlicht auf die Probe und sammelt das von der Probe zurück gestreute Licht. In Abbildung 6-1 ist das Funktionsschema der Sonde dargestellt.

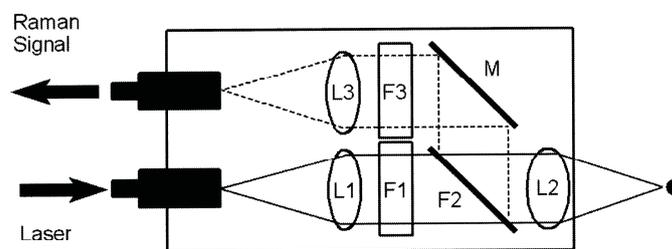


Abbildung 6-1: Funktionsschema der Ramansonde [nach [120]]

Hier erkennt man den Anregungspfad, wo der Laser in die Sonde eintritt und den Signalpfad, wo das von der Probe gestreute Licht aufgenommen wird. Das Laserlicht tritt durch einen Faserkoppler in die Sonde und wird durch die Linse (L1) parallelisiert. Damit nur die Laserwellenlänge transmittiert wird, ist ein Bandpass-Filter (F1) dazwischen geschaltet, der die Laserseitenbänder und Raman-Streustrahlung des Glasfasermaterials unterdrückt. Danach gelangt das Laserlicht durch einen Strahlteiler (F2) auf die Linse (L2) und wird auf die Probe fokussiert. Anschließend sammelt die Linse (L2) das von der Probe gestreute Licht, und der Strahlteiler (F2) reflektiert die Raman- und Rayleigh-Streustrahlung auf den Spiegel (M). Der Longpass-Filter (F3) trennt die Rayleigh-Streustrahlung ab, und die Linse (L3) koppelt das Raman-Signal in die Austrittsfaser. Das Besondere an der P^hAT-Sonde ist der Laserspot mit

einem Durchmesser von 6 mm, der damit eine große Probenoberfläche ($28,3 \text{ mm}^2$) abdeckt. Die Größe des Laserspots (Brennfleck) steht im direkten Zusammenhang mit der Brennweite und der Tiefenschärfe [118].

Der sich aus der großen Brennweite ergebende große Laserspot und die große Tiefenschärfe ($\pm 12 \text{ mm}$) erhöhen die erfasste Probenmenge [59,62] bzw. verbessern die Reproduzierbarkeit der Messung aufgrund der geringeren Empfindlichkeit gegenüber der Probenplatzierung bezogen auf den Brennpunkt (vgl. 6.5.2). Weiterhin sinken aufgrund der Größe des Laserspots die Energiedichte und somit auch die Belastung der zu untersuchenden Probe. Eine Messung ist bei 15 cm bis 25 cm Sondenabstand möglich, die Eindringtiefe des Lasers beträgt ungefähr 2 mm.

Die Erfassung und Verarbeitung der Daten erfolgt automatisch mit der Software HoloGRAMS™ und HoloREACT™ (Kaiser Optical Systems, Arbor, MI, USA) in Verbindung mit Matlab® (Version 6.5; The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA).

6.1.5.2 Modellerstellung

Für die Modellerstellung wurden während des Coatingprozesses alle 30 min Tabletten gezogen, um eine repräsentative Probenauswahl zu erhalten, die den gesamten Prozessverlauf abdeckt. Zusätzlich wurden am Prozessanfang (4, 12, 18 und 24 min) Tabletten gezogen, um die Erfassungs- bzw. die Bestimmungsgrenze bestimmen zu können. Die Tabletten wurden jeweils dreimal bei einem Sondenabstand von 22 cm und einer Messzeit von 10 s mit dem Ramangerät (RXN2™-Analyser System, Kaiser Optical Systems, Ann Arbor, MI, USA) vermessen. Vor jeder Messung erfolgte ein Dunkelstromabgleich und eine Cosmic Ray – Filterung, die die Messzeit auf 20 s verdoppelt. Um störende Einflüsse von anderen Lichtquellen bei der Messung zu vermeiden, erfolgte die Messung in einer Probenhalterung, die die Probe vor äußerem Licht schützt (Abbildung 6-2).



Abbildung 6-2: Probenhalterung für die offline Messungen mit geöffneter (links) und geschlossener (rechts) Haube.

Die resultierenden Ramanspektren der vermessenen Proben wurden jeweils gemittelt und anschließend mit der durch die UV-Spektroskopie bestimmten Diprophyllinmenge mittels PLS korreliert. Dabei wurde immer der Wellenzahlbereich $1200\text{-}1400\text{ cm}^{-1}$ ausgewertet. Um die Modellerstellung zu verbessern, erfolgte eine Datenvorbehandlung der aufgenommenen Spektren mittels Standard Normal Variate (SNV) Transformation und Mittenzentrierung (engl. Centering (CTR)). Die Modellerstellung und Datenvorbehandlung wurden mit der Software Simca-P+ 11.5 Software (Umetrics AB, Umeå, Sweden) durchgeführt.

6.1.5.3 Durchführungqualifizierung nach USP 33 <1120>

Für die Qualifizierung muss die Genauigkeit und Richtigkeit der Wellenzahlskala (x-Achse) und der Intensitätsskala des Detektors (y-Achse) in regelmäßigen Abständen überprüft werden. Weiterhin müssen die Wellenlänge des Anregungslichtes und die Spektrometerleistungsfähigkeit bzw. die Laserstärke überprüft werden. Im Folgenden wird die Qualifizierung des verwendeten Raman RXN 2 Analyser beschrieben, der eine interne Kalibrierfunktion besitzt. Die Wellenzahlskala, die Intensitätsskala des Detektors und die Wellenlänge des Anregungslichtes wurden über die interne Kalibrierfunktion an jedem neuen Versuchstag verifiziert. Bei den Versuchen, die mit dem RXN 1 Analyser durchgeführt wurden, wurde das Gerät von der Firma Kaiser Optical Systems vor der jeweiligen Versuchsreihe hinsichtlich der Laserintensität und Wellenzahlskala überprüft.

Die Wellenzahlskala wurde anhand des Emissionsspektrums einer Neonlampe überprüft. Die Peakpositionen über dem untersuchten spektralen Bereich werden genutzt, um die Präzision zu berechnen. Dabei ist eine Abweichung von max. $0,3\text{ cm}^{-1}$ gegenüber der Position der Referenzpeaks, die während der Qualifizierung erhalten wurde, zulässig.

Die Überprüfung der Intensitätsskala des Detektors erfolgt über die Aufnahme eines Ramanspektrums von einem geeigneten Referenzmaterial. Nach geeigneter Basislinienkorrektur wird über dem untersuchten spektralen Bereich von einer gewissen Anzahl von Banden die Fläche integriert. Die Fläche der stärksten Bande wird zu eins normiert und alle anderen zu untersuchenden Banden werden anhand der stärksten Bande normiert. Die Flächen der untersuchten Banden dürfen max. 10% abweichen im Vergleich zu der Messung bei der Qualifizierung. Cyclohexan wurde als Referenzmaterial verwendet und anhand des Peaks bei $801,3\text{ cm}^{-1}$ normiert.

Die Wellenlänge des Anregungslichtes wurde mit Hilfe eines internen Standards (Diamant) überprüft. Durch die Erfassung der Wellenlänge der charakteristischen Ramanbande des Diamanten kann aufgrund des in Kapitel 1.4 erklärten Raman-Shifts auf die Wellenlänge des Anregungslichtes geschlossen werden.

Die Laserleistung wurde mit einem geeigneten Laserleistungsmesser überprüft. Dabei darf die Laserleistung (Watt oder Milliwatt) nicht mehr als 25% vom Qualifizierungslevel abweichen. Da das verwendete Ramangerät einen integrierten Laserleistungsmesser besitzt, ist die Überprüfung der Laserleistung mit einem externen Laserleistungsmesser nur für alle 12 Monate vorgeschrieben.

6.1.6 Validierungselemente und deren Überprüfung

6.1.6.1 Einleitung

Allgemein versteht man unter Validierung den Nachweis und die Dokumentation der Zuverlässigkeit einer Methode. DIN ISO 17025 definiert den Begriff Validierung als: „Bestätigen aufgrund einer Untersuchung und durch Bereitstellung eines objektiven Nachweises, dass die besonderen Forderungen für einen speziellen beabsichtigten Gebrauch erfüllt worden sind“ [121]. Die International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) erarbeitete 1994 die Guideline Q2 „Validation of Analytical Procedures“, die als Leitlinie für Pharmazeutische Unternehmen für die Validierung von analytischen Methoden anzusehen ist. Sowohl in DIN ISO 17025 als auch in der ICH Guideline Q2 sind die typischen Validierungselemente und deren Überprüfung beschrieben. Der tatsächliche notwendige Umfang und die damit zu überprüfenden Validierungselemente hängen von der Art und dem beabsichtigten Gebrauch der Analytik ab. Die Überprüfung der Validierungselemente orientierte sich an der ICH Guideline Q2 und an den DIN ISO Normen, wobei die Methodvalidierung in dieser Arbeit folgende Elemente umfasste.

6.1.6.2 Spezifität

Für die Referenzmethode UV-Spektroskopie wurden zur Überprüfung der Spezifität drei unterschiedliche Mengen an Diprophyllin (3,2 mg, 7,3 mg und 14,1 mg) in 500 ml entionisiertem Wasser gelöst. Anschließend wurde die Diprophyllinkonzentration vor und nach der Zugabe einer mit einer wirkstofffreien Sprühformulierung gecoateten Tablette (Leerprobe) bestimmt. Für die PAT-Methode wurden die Veränderungen der Ramanspektren in Abhängigkeit von der Diprophyllinmenge mittels multivariater Datenanalyse untersucht. Dafür wurde der für die Modellerstellung verwendete Probensatz von Versuch A mit Hilfe der MCR untersucht. Weiterhin wurde anhand der p-Loadings und den dazugehörigen Scores (u und t) der Zusammenhang der Varianz in den X-Daten (Ramanspektren) mit der Veränderung in den Y-Daten (Diprophyllinmenge) untersucht. Zusätzlich wurden gecoatete Tabletten mit

Diprophyllinmengen, die ungefähr der Nachweis- und der Bestimmungsgrenze entsprachen, mit einer Placebotablette und einer Leerprobe mit Hilfe der Hauptkomponentenanalyse untersucht (vgl. Kapitel 3.1.4.2).

6.1.6.3 Richtigkeit

Bei der Referenzmethode UV-Spektroskopie wurden für die Überprüfung der Wiederfindungsrate die Kalibrierlösung mit 18,1 mg/500 ml Diprophyllin, eine Probelösung 7,8 mg/500 ml Diprophyllin und entionisiertes Wasser als Lösungsmittel verwendet. Es wurden die Lösungen A, B und C (je 100 ml) hergestellt, indem jeweils zu gleichen Anteilen die Probe- mit der Kalibrierlösung (A), die Probelösung mit dem Lösungsmittel (B) und die Kalibrierlösung mit dem Lösungsmittel (C) gemischt wurden. Anschließend wurden diese drei Lösungen mittels der UV-Spektroskopie ($\lambda=273$ nm) jeweils dreimal vermessen und ergaben die Messsignale S_a (Lösung A), S_b (Lösung B) und S_c (Lösung C) [110,111]. Die Wiederfindungsrate W wurde errechnet mittels der Gleichung:

$$W = \frac{S_a - S_b}{S_c} \cdot 100\% \quad \text{Gl. 6-1}$$

Weiterhin erfolgte eine Prüfung auf additive ($a \neq 0$; Achsenabschnitt) und multiplikative ($b \neq 1$; Steigung) systematische Fehler mittels indirekter Regression [110,111]. Dabei wurden aus der Probelösung mit 5,1 mg Diprophyllin/500ml drei Teilmengen entnommen:

$$p_1 : p_2 : p_3 = 50 \text{ ml} : 100 \text{ ml} : 50 \text{ ml}.$$

Die Probelösung p_1 wurde auf 100 ml mit entionisiertem Wasser verdünnt, und die Probelösung p_3 wurde unter vorheriger Zugabe von 1 mg Diprophyllin (x_+) auf 100 ml mit entionisiertem Wasser verdünnt. Die Probelösung p_2 blieb unverändert und stellte die Original-Lösung dar.

Jede Probelösung wurde dreimal vermessen und ergab die Analysenergebnisse x_1 (p_1), x_2 (p_2) und x_3 (p_3). Der Achsenabschnitt a und die Steigung b wurden mittels Gleichung 6-2 und 6-3 errechnet:

$$a = 2 \cdot x_1 - x_2 \quad \text{Gl. 6-2} \quad \text{und} \quad b = \frac{x_3 - x_1}{x_+} \quad \text{Gl. 6-3}$$

Schließlich wurden die Mittelwerte aus den drei Messungen für a und b mit deren Standardabweichung gebildet und auf signifikante Abweichung gegen t ($\alpha=0,05$; $f=n-1$) geprüft, indem die Prüfwerte t_a und t_b berechnet wurden:

$$t_a = \frac{|\bar{a}| \cdot \sqrt{m}}{s_a} \quad \text{Gl. 6-4} \quad t_b = \frac{(|1 - \bar{b}|) \cdot \sqrt{m}}{s_b} \quad \text{Gl. 6-5}$$

Dabei stehen \bar{a} bzw. S_a für den im Mittel bestimmten Achsenabschnitt bzw. dessen Standardabweichung und m für die Anzahl der Wiederholungsmessungen. Das \bar{b} bzw. S_b steht für die im Mittel bestimmte Steigung b bzw. deren sich ergebende Standardabweichung. Weiterhin wurde die Richtigkeit anhand der Vorhersage der Diprophyllinkonzentration eines Validierungssets bestehend aus vier Proben (6,8 mg, 13,2 mg, 16,6 mg und 3,5 mg Diprophyllin/500ml) überprüft. Es wurde dabei der Vertrauensbereich für das über die Kalibrierfunktion berechnete Analysenergebnis nach DIN 38404 [113] berechnet.

$$VB(x) = \pm \frac{S_y}{b} \cdot t_{(a=0,05; f=n-2)} \cdot \sqrt{\frac{1}{n} + \frac{1}{m} + \frac{(y - \bar{y})^2}{b^2 \sum_{i=1}^n (x - \bar{x})^2}} \quad \text{Gl. 6-6}$$

Hier steht S_y für die Reststandardabweichung, b für die Steigung der Kalibrierfunktion, n für die Probenanzahl und m für die Anzahl der Wiederholungsmessungen. Für die PAT-Methode Ramanspektroskopie wurde die Richtigkeit durch den Vergleich der durch die Ramanmethode erhaltenen Analysenergebnisse mit den durch die Referenzmethode UV-Spektroskopie erhaltenen Ergebnissen überprüft. Die durch die UV-Spektroskopie erhaltenen Ergebnisse wurden als Referenzwert y angesehen und die durch die Ramanmethode ermittelten Ergebnisse als vorhergesagter Wert \hat{y} . Als Maßzahl zur Überprüfung des Modells wurden die Standardabweichung der Residuen SE und der systematische Fehler $BIAS$ berechnet

$$BIAS = \sum_{i=1}^n \frac{(y_i - \hat{y}_i)}{n} \quad \text{Gl. 6-7} \quad \text{bzw.} \quad SE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i - BIAS)^2}{n-1}} \quad \text{Gl. 6-8}$$

Die Standardabweichung der Residuen und der $BIAS$ wurden für den Probensatz der Kalibrierung ($n=52$; 0–11,2 mg Diprophyllin) und der Validierungen ($n=24$ bzw. $n=36$; 0–10,3 mg bzw. 1,5–9,6 mg Diprophyllin) berechnet (vgl. Kapitel 3.1.4.3).

6.1.6.4 Linearität

Für die Referenzmethode UV-Spektroskopie wurde anhand der Untersuchung der Spezifität bewiesen, dass die Matrix (Placebotablette, Bestandteile der Sprühformulierung) die Bestimmung des Diprophyllins nicht stört. Somit erfolgte die Untersuchung der Linearität anhand des Probensatzes der Kalibrierung (vgl. 6.1.4). Neben der visuellen Kontrolle erfolgte die lineare Regression, wobei das Bestimmtheitsmaß, die Steigung, der Achsenabschnitt und die Summe der Abweichungsquadrate (Summe der quadrierten Residuen, engl. Residual Sum of Squares (RSS)) berechnet wurden. Die Summe der Abweichungsquadrate lässt sich mit der Gleichung 6-9 berechnen:

$$RSS = \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y}_i)^2 \quad \text{Gl. 6-9}$$

Um einen systematischen Fehler auszuschließen, sollte der Achsenabschnitt möglichst null und die Steigung möglichst eins betragen. Es wurden jeweils die 95% Konfidenzintervalle (Gl. 6-10 und Gl. 6-11) berechnet, um zu untersuchen, ob sich der ergebende y-Achsenabschnitt a signifikant von null und die sich ergebende Steigung b signifikant von eins unterscheidet [102].

$$a \pm t_{(a=0.05; f=n-2)} \cdot S_{y1} \cdot \sqrt{\frac{1}{n} + \frac{\bar{x}^2}{S_{xx}}} \quad \text{Gl. 6-10} \quad \text{bzw.} \quad b \pm t_{(a=0.05; f=n-2)} \cdot \frac{S_{y1}}{\sqrt{S_{xx}}} \quad \text{Gl. 6-11}$$

Hier steht S_{y1} für die Reststandardabweichung, n für die Probenanzahl und S_{xx} für die Quadratsumme von x, die mit Gl. 6-12 berechnet werden kann.

$$S_{xx} = \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x}_i)^2 \quad \text{Gl. 6-12}$$

Zusätzlich wurde der in DIN Norm 38402 Teil 51 [112] beschriebene F-Test nach Mandel durchgeführt, in dem die lineare Kalibrierfunktion mit einer Funktion 2. Grades verglichen wird. Die Verringerung der Restvarianz, die sich aufgrund der Wahl eines Regressionsmodells höherer Ordnung gegenüber dem Modell 1. Ordnung ergibt, wird auf Signifikanz geprüft. Die Reststandardabweichung der linearen (S_{y1}) und der quadratischen (S_{y2}) Funktion wurden anhand folgender Gleichungen ermittelt:

$$S_{y1} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{n-2}} \quad \text{Gl. 6-13} \quad \text{bzw.} \quad S_{y2} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{n-3}} \quad \text{Gl. 6-14}$$

Aus den Reststandardabweichungen S_{y1} und S_{y2} wird die Differenz der Abweichungsquadratsummen (DS^2) berechnet.

$$DS^2 = (n-2) \cdot S_{y1}^2 - (n-3) \cdot S_{y2}^2 \quad \text{Gl. 6-15}$$

Anschließend wird für den F-Test der Prüfwert (PW) bestimmt:

$$PW = \frac{DS^2}{S_{y2}^2} \quad \text{Gl. 6-16}$$

und mit dem Wert aus der F-Tabelle ($\alpha=0,01$) für $f_1=1$ und $f_2=n-3$ verglichen. Dabei gilt für den Fall, dass $PW < F_{f_1;f_2;\alpha}$ ist, dass der Unterschied zwischen DS^2 und S_{y2}^2 nicht signifikant ist, und dass die Kalibrierfunktion im untersuchten Arbeitsbereich als linear angesehen werden kann. Bei $PW > F_{f_1;f_2;\alpha}$ ist der Unterschied zwischen DS^2 und S_{y2}^2 signifikant, und die Kalibrierfunktion ist in dem untersuchten Arbeitsbereich nicht linear.

Für die PAT-Methode Ramanspektroskopie wurden dieselben Prüfverfahren durchgeführt, wobei der Probensatz der Kalibrierung (n=52; 0–11,2 mg Diprophyllin) untersucht wurde (vgl. Kapitel 3.1.4.4).

6.1.6.5 Nachweis- und Bestimmungsgrenze

Sowohl für die Referenzmethode UV-Spektroskopie als auch für die PAT-Methode Ramanspektroskopie wurden die Nachweis- und Bestimmungsgrenze anhand der in DIN 32645 [113] beschriebenen „Direkten Methode“ (Leerwertmethode) bestimmt [122,123]. Vor der Berechnung der X_{NG} und der X_{BG} wurde die geforderte Varianzhomogenität zwischen den Messwerten der Leerprobe und den Messwerten einer Analysenprobe mit dem im Bereich des Gehalts der X_{BG} überprüft. Für die UV-Referenzmethode wurden eine Leerprobe und eine Probe mit einem Diprophyllingehalt von 1 mg/500ml jeweils zehnmal hintereinander vermessen. Die Überprüfung der Varianzhomogenität der Ramanmethode erfolgte anhand einer Leerprobe und Tabletten mit einer aufgetragenen Diprophyllinmenge von 0,5 mg und 1,3 mg, die jeweils zehnmal vermessen wurden. Anschließend wurden sowohl für die Referenzmethode UV-Spektroskopie als auch für die Ramanmethode die Varianzen der sich ergebenden Messwerte der Leerprobe und der Analysenproben anhand eines F-Tests ($\alpha=0,01$; $f_1=f_2=n-1$) auf einen signifikanten Unterschied überprüft. Eine Probe gilt als Leerprobe, wenn sie analytfrei ist und deren Zusammensetzung die restlichen Bestandteile (Matrix) der Analysenprobe enthält. Die Leerprobe wurde durch Coaten von Placebotabletten mit einer wirkstofffreien Sprühformulierung (vgl. 6.2.1) hergestellt. Das Ergebnis der Gehaltsbestimmung einer Leerprobe ist mit einer Unsicherheit behaftet, die bei der Leerwertprobe direkt über eine Mehrfachmessung an der Leerwertprobe selbst bestimmt wird. Dafür wurde die Diprophyllinkonzentration [mg/500ml] bzw. Diprophyllinmenge [mg] von zehn Leerproben (n=10) mittels der Referenzmethode UV-Spektroskopie und der PAT-Methode Ramanspektroskopie jeweils ohne Wiederholungsmessung (m=1) bestimmt. Anschließend wurden das arithmetische Mittel (Leerwert \bar{y}_L) und die Standardabweichung der Messwerte der Leerprobe (S_L) berechnet. Für die Berechnung der Nachweis- und Bestimmungsgrenze wird die Steigung (b) der Kalibrierfunktion benötigt, wofür die Kalibrierung über den gesamten Arbeitsbereich verwendet werden kann. Um die Nachweisgrenze zu berechnen, wurde zuerst der kritische Wert y_k berechnet.

$$y_k = \bar{y}_L + S_L \cdot t_{(\alpha=0.01; f=n-1)} \cdot \sqrt{\frac{1}{m} + \frac{1}{n}} \quad \text{Gl. 6-17}$$

Der kritische Wert y_k entspricht demjenigen Messwert, bei dessen Überschreitung unter Zugrundelegung der Irrtumswahrscheinlichkeit α erkannt wird, dass der Gehalt in der Analysenprobe größer ist als derjenige in der Leerprobe. Mit Hilfe von y_k lässt sich nun die X_{NG} berechnen:

$$X_{NG} = \frac{y_k - y_L}{b} \quad \text{Gl. 6-18}$$

Bei der Berechnung der Bestimmungsgrenze nach DIN Norm 32645 [113] wird der Faktor k angegeben, der dem Kehrwert der relativen Ergebnisunsicherheit entspricht. Im Regelfall ist $k=3$ und entspricht somit einer relativen Ergebnisunsicherheit von 33,3%.

$$X_{BG} = k \cdot \frac{S_L}{b} \cdot t_{(f=n-2; \frac{\alpha}{2})} + \sqrt{\frac{1}{m} + \frac{1}{n} + \frac{[(k \cdot x_{NG}) - \bar{x}]^2}{S_{xx}}} \quad \text{Gl. 6-19}$$

Zusätzlich wurden X_{NG} und X_{BG} entsprechend der ICH Guideline Q2 mit Hilfe der Steigung (b) der Kalibrierfunktion und der Standardabweichung der Messwerte der Leerprobe (S_L) berechnet und mit den Ergebnissen der Leerwertmethode verglichen.

$$X_{NG} = \frac{3,3 \cdot S_L}{b} \quad \text{Gl. 6-20} \quad \text{bzw.} \quad X_{BG} = \frac{10 \cdot S_L}{b} \quad \text{Gl. 6-21}$$

Die Faktoren 3,3 bzw. 10 kommen vom Signal/Rausch-Verhältnis (S/N) und basieren auf dem Vergleich der erhaltenen Signale von der Leerprobe und einer Probe mit einer niedrigen Analytkonzentration (Menge). Die X_{NG} und X_{BG} lassen sich aus dem Vielfachen einer Standardabweichung (Gl. 6-20 und Gl. 6-21) ermitteln. Für die Standardabweichung kann selber ein 95% Konfidenzintervall berechnet werden und somit können entsprechend dem Gesetz der Fehlerfortpflanzung auch für die X_{NG} und X_{BG} die 95% Konfidenzintervalle ermittelt werden. Dafür sind in DIN 32645 [113] in Abhängigkeit vom Freiheitsgrad Faktoren (κ_u und κ_o) angegeben, mit denen der berechnete Wert multipliziert wird. Dabei erhält man bei der Multiplikation mit κ_u den unteren und mit κ_o den oberen Wert des 95% Konfidenzintervalls. Die berechneten X_{NG} und X_{BG} liegen dann mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% zwischen den errechneten Extremwerten, wobei der wahrscheinlichste und anzunehmende Wert der berechnete Wert ist (vgl. Kapitel 3.1.4.5).

6.1.6.6 Präzision

6.1.6.6.1 Einleitung

Es wurden sowohl für die Referenzmethode UV-Spektroskopie (2,8 mg (A), 5 mg (B) und 18 mg (C) Diprophyllin in 500 ml entionisiertem Wasser) als auch für die Ramanmethode (1 mg (A), 2,1 mg (B), 3,6 mg (C), 7,4 mg (D) und 9,9 mg (E) aufgetragene Diprophyllinmenge) dieselben Proben für die Untersuchung der Wiederholungs- (vgl. Kapitel 3.1.4.6.2 bzw.

6.1.6.6.2) und der Vergleichspräzision (vgl. Kapitel 3.1.4.6.3 bzw. 6.1.6.6.3) verwendet. Die ermittelte Präzision wurde in Form des Variationskoeffizienten (VK [%]) ausgedrückt. Bei der Ramanmethode wurde nach Abschluss der Präzisionsuntersuchungen die aufgetragene Menge an Diprophyllin mit Hilfe der UV-Spektroskopie bestimmt und mit den durch die Ramanmethode ermittelten Werten verglichen (vgl. Kapitel 3.1.4.6).

6.1.6.6.2 Wiederholungspräzision

Für die Referenzmethode UV-Spektroskopie wurden die drei Proben (A, B, C), die den Arbeitsbereich der Kalibrierung abdecken, jeweils dreimal vermessen. Anschließend wurden der Mittelwert und die Standardabweichung der resultierenden drei Messungen gebildet. Mit dem F-Test ($\alpha=0,01$; $f_1=f_2=n-1$) wurde überprüft, ob sich die Varianzen der drei Proben untereinander signifikant unterscheiden. Analog wurde die Wiederholpräzision für die PAT-Methode Ramanspektroskopie bestimmt. Hier wurden die fünf gecoateten Tabletten (A, B, C, D, E), die den Arbeitsbereich der Ramanmethode abdecken, jeweils sechsmal vermessen, ohne dabei die Tablette nach jeder Messung neu zu positionieren (vgl. Kapitel 3.1.4.6.2).

6.1.6.6.3 Vergleichspräzision

Für die Referenzmethode UV-Spektroskopie wurden dieselben Proben von der Untersuchung der Wiederholungspräzision an sechs unterschiedlichen Tagen jeweils dreimal vermessen. Anschließend wurden der Mittelwert und die Standardabweichung der resultierenden drei Messungen gebildet. Mit dem F-Test ($\alpha=0,01$; $f_1=f_2=n-1$) wurde überprüft, ob sich die Varianzen der drei Proben untereinander signifikant unterscheiden. Bei der PAT-Methode Ramanspektroskopie wurden ebenfalls dieselben Tabletten von der Untersuchung der Wiederholungspräzision verwendet. Bei der Ramanspektroskopie ist die Platzierung der Probe gegenüber dem Messfeld der Ramansonde ein kritischer Faktor und sollte bei der Methodenentwicklung mit einbezogen werden [105]. Daher wurden zusätzlich die Tabletten am selben Tag jeweils sechsmal vermessen, wobei nach jeder Messung die jeweilige Tablette vom Probenhalter entnommen und neu positioniert wurde. Damit wurde untersucht, ob gewisse Veränderungen der Platzierung der Probe gegenüber dem Messfeld der Sonde einen Einfluss auf das Messergebnis haben. Außerdem wurden die Tabletten jeweils von zwei Mitarbeitern an sechs unterschiedlichen Tagen zu anderen Tageszeiten (morgens & mittags) vermessen. Hier wurde jede Tablette sechsmal vermessen, ohne sie vor jeder Messung neu zu positionieren. Zusätzlich wurde für die Ramanmethode die Intensitätsskala des Detektors nach USP 33 an den jeweiligen sechs Tagen mit Cyclohexan als Referenzmaterial überprüft (vgl. 6.1.5.3). Dabei wurde das Cyclohexan zehnmal hintereinander vermessen und jeweils die

Flächen unter den Kurven der Peaks mit den Maxima bei $1266,4 \text{ cm}^{-1}$ und $1444,4 \text{ cm}^{-1}$ integriert, die vorher anhand des Referenzpeaks $801,3 \text{ cm}^{-1}$ normiert wurden (Abbildung 6-3).

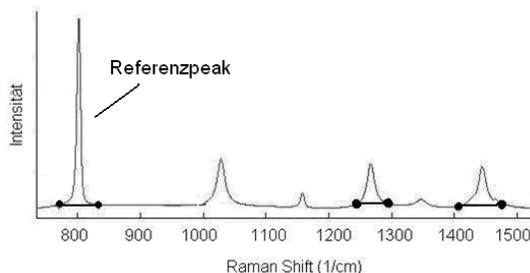


Abbildung 6-3: Überprüfung der Intensitätsskala des Detektors anhand Cyclohexan mit dem Referenzpeak $801,3 \text{ cm}^{-1}$

Die Messung am ersten Tag entsprach dem Tag der Qualifizierung und wurde dementsprechend als Referenzwert (100%) genommen. Die Tabelle 6-2 zeigt, dass die auftretenden Abweichungen der integrierten Flächen der Banden im Vergleich zum Qualifizierungstag kleiner als 10% sind und den Anforderungen entsprechen (vgl. Kapitel 3.1.4.6.3).

Tabelle 6-2: Überprüfung der Intensitätsskala des Detektors nach USP 33 (n=10)

	Bande $1266,4 \text{ cm}^{-1}$		Bande $1444,4 \text{ cm}^{-1}$	
	Mw (%)	Stabw (%)	Mw (%)	Stabw (%)
1. Tag	100,00	0,19	100,00	0,35
2. Tag	102,07	0,28	100,04	0,23
3. Tag	93,97	0,51	94,13	0,39
4. Tag	99,43	0,35	99,91	0,40
5. Tag	99,64	0,23	100,30	0,33
6. Tag	99,25	0,20	99,83	0,39

6.1.6.7 Varianzhomogenität

Für die Referenzmethode UV-Spektroskopie wurden zur Überprüfung der Varianzhomogenität Probelösungen mit $1 \text{ mg}/500 \text{ ml}$ und $17,7 \text{ mg}/500 \text{ ml}$ Diprophyllin, die die untere bzw. obere Grenze des Arbeitsbereichs darstellen, zehnmal hintereinander vermessen (Tabelle 7-3; vgl. 7). Für die Ramanmethode wurden eine Placebotablette und eine am Anfang des Coatingprozesses gezogene Tablette ($0,5 \text{ mg}$ Diprophyllin) für die untere Grenze und eine am Ende des Prozesses gezogene Tablette für die obere Grenze des Arbeitsbereiches zehnmal hintereinander vermessen (Tabelle 7-3, vgl. Kapitel 7). Anschließend erfolgte jeweils mit Hilfe des F-Test ($\alpha=0,01$; $f_1=f_2=n-1$) die Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen den Streuungen der Messwerte an den Grenzen des Arbeitsbereichs (vgl. 3.1.4.7).

6.1.6.8 Arbeitsbereich

Der Arbeitsbereich wurde anhand der ermittelten Ergebnisse der Präzision (vgl. Kapitel 3.1.4.6), Richtigkeit (vgl. Kapitel 3.1.4.3) und der Linearität (vgl. Kapitel 3.1.4.4) festgelegt (vgl. Kapitel 3.1.4.8). Um den gesamten Coatingprozess mit Hilfe der inline Messungen zu verfolgen, würde der ideale Arbeitsbereich dem Probensatz der Kalibrierung, der den gesamten Prozess repräsentativ abdeckt, entsprechen. Im Allgemeinen wird der Arbeitsbereich im unteren Bereich durch X_{NG} für die Detektion bzw. durch X_{BG} für die quantitative Bestimmung begrenzt. Im oberen Teil wird der Arbeitsbereich durch die Systemantwort des Gerätes bzw. Erfassung des Signals in Abhängigkeit von der Konzentration bzw. Menge des Analyt durch den Detektor begrenzt, der sich in der Linearität widerspiegelt [124].

6.1.7 Übertragung der entwickelten Methode auf die Anwendung für inline Messungen

Der Einfluss der sich ändernden Messbedingungen bei der inline Messung im Vergleich zu den offline Messungen bei der Modellerstellung wurde anhand der in Kapitel 3.2 gemessenen Ramanspektren untersucht (vgl. 3.1.5). Dabei wurden mit Hilfe der Hauptkomponentenanalyse (vgl. Abbildung 3-13) nach erfolgter Datenvorbehandlung (SNV und CTR) die aus den offline und inline Messungen resultierenden Ramanspektren bei den entsprechenden Coatingzeitintervallen untersucht (vgl. Kapitel 3.1.5).

6.2 Modellentwicklung zur inline Verfolgung beim Wirkstoffcoating

6.2.1 Zusammensetzung der Filmrezepturen und deren Herstellung

Es wurden verschiedene wässrige HPMC Lösungen mit Diprophyllinkonzentrationen von 60%, 10% und 0 % (m/m) bezogen auf den Feststoffanteil hergestellt. Die Herstellung erfolgte in zwei Schritten. In ca. 1/3 der benötigten Wassermenge wurden die exakt abgewogenen Mengen Macrogol 1500 und Diprophyllin nacheinander gelöst bzw. im Falle der wirkstofffreien Sprühformulierung nur das Macrogol 1500. In der restlichen Wassermenge wurde im zweiten Schritt die exakt abgewogene Menge an HPMC bei 95°C suspendiert. Nachdem das Pulver vollständig benetzt war, wurde die Lösung auf 25°C abgekühlt, bis zur vollständigen Lösung gerührt und mit der im ersten Schritt hergestellten Lösung auf die Endmasse aufgefüllt.

Die Filmrezeptur mit der hohen Diprophyllinkonzentration enthielt einen Gesamtfeststoffgehalt von 20%, wobei bezogen auf den Feststoffgehalt der Anteil an Diprophyllin 60% betrug. Sie war wie folgt zusammengesetzt:

	wässrig	fest
• Walocel [®] HM5 PA 2910	6%	30%
• Macrogol 1500	2%	10%
• Diprophyllin	12%	60%
• Entionisiertes Wasser	80%	

Im Falle der Filmrezeptur mit der niedrigen Diprophyllinkonzentration entsprach der Gesamtfeststoffgehalt 11%, wobei der Anteil an Diprophyllin hier bezogen auf den Feststoffgehalt auf 10% reduziert wurde. Die Filmrezeptur war wie folgt zusammengesetzt:

	wässrig	fest
• Walocel [®] HM5 PA 2910	7,4%	67,5%
• Macrogol 1500	2,5%	22,5%
• Diprophyllin	1,1%	10,0%
• Entionisiertes Wasser	89,0%	

Die wirkstofffreie Filmrezeptur enthielt einen Feststoffgehalt von 9% und war wie folgt zusammengesetzt:

	wässrig	fest
• Walocel [®] HM5 PA 2910	6,75%	75%
• Macrogol 1500	2,25%	25%
• Entionisiertes Wasser	91,00%	

6.2.2 Eigenschaften der verwendeten Tabletten

Die für die Versuche verwendeten Placebotabletten hatten folgende Zusammensetzung:

• Tablettose [®] 80	49,75%
• Avicel PH 102	49,75%
• Magnesiumstearat	0,5%

Die Eigenschaften der Placebotabletten sind in Tabelle 6-3 aufgeführt:

Tabelle 6-3: Eigenschaften der Placebotabletten

Messgröße	Einheit	Mittelwert	Standardabweichung
Masse	mg	150	1,5
Bruchkraft	N	110	10
Tablettendurchmesser	mm	6,98	0,01
Tablettenhöhe	mm	3,96	0,01

Zur Bestimmung der Masse der Tabletten wurden 100 Tabletten, die zuvor im Klimaraum bei 21°C und 45% relativer Luftfeuchte 48 Stunden gelagert wurden, auf der Sartorius CPA224s Analysenwaage (Sartorius[®] AG, Göttingen, Deutschland) gewogen, und der Mittelwert bestimmt. Die Bruchkraft der Tabletten wurde anhand von 10 Tabletten mit dem Bruchfestigkeitstester (Erweka[®] Typ TBH 210, Heusenstamm, Deutschland) bestimmt. Der Tablettendurchmesser und die Tablettenhöhe wurden mittels Mikrometerschraube (Mitutoyo[®], Neuss, Deutschland) anhand von 30 Tabletten bestimmt.

Die verwendeten Diprophyllintabletten wurden am Institut hergestellt [119] und hatten folgende Zusammensetzung:

• Diprophyllin	10,0%
• Kollidon VA 64	5,0%
• Magnesiumstearat	0,5%
• Flowac 100	84,5%

Die Tabletteneigenschaften sind in Tabelle 6-4 aufgeführt.

Tabelle 6-4: Eigenschaften der Diprophyllintabletten (n=6 bzw. *n=1000)

Messgröße	Einheit	Mittelwert	Standardabweichung
Masse*	mg	201,5	1,9
Bruchkraft	N	115	8
Tablettendurchmesser	mm	8,06	0,01
Tablettenhöhe	mm	3,85	0,01
Steghöhe	mm	1,983	0,001

6.2.3 Prozessparameter beim Coaten

Es wurde jeweils eine 3,5 kg Charge (Versuch A, B, D und E) bzw. eine 3 kg Charge (Versuche C, F und G) im BFC 5 Laborcoater (L.B. Bohle, Ennigerloh, Deutschland) gecoatet. Vor den Coatingversuchen wurden die Tabletten jeweils 5 min bei einer geringen Trommeldrehzahl von 5 UpM entstaubt. Unterstützend wurde die Zerstäuberluft der beiden Düsen genutzt, wobei für den Zerstäuberdruck (1,1 bar) und den Formierdruck (1,25 bar) die Druckeinstellungen analog zum Sprühprozess gewählt wurden. Es wurde mit einer Sprührate von 12 g/min gesprüht, wobei der Abstand der Düsen zum Tablettenbett jeweils 10 cm betrug. Die Prozessparameter sind in Tabelle 6-5 aufgeführt:

Tabelle 6-5: Eingestellte Prozessparameter beim BFC 5

Prozessparameter	Erwärmen	Sprühen	Trocknen	Abkühlen
Trommeldrehzahl [UpM]	5	16	16	5
Zuluftvolumen [Nm ³ /h]	120	150	150	120
Zerstäuberdruck [bar]	-	1,1	-	-
Formierdruck [bar]	-	1,25	-	-
Ablufttemperatur [°C]	45	40	40	30
Zulufttemperatur [°C]	60	60	55	25

Die aufgetragene Menge an Sprühflüssigkeit bzw. die Prozesszeit variierte in Abhängigkeit vom durchgeführten Versuch (vgl. Kapitel 6.2.4.1, Tabelle 6-6 bis Tabelle 6-12).

6.2.4 Modellerstellung

6.2.4.1 Probenziehung

Für die Modellerstellung wurde über den gesamten Prozessverlauf mit Hilfe der Ramanspektroskopie inline gemessen (vgl. Kapitel 6.2.5). Dabei wurden während des Prozesses alle 30 Minuten Proben gezogen, um eine repräsentative Probenauswahl zu erhalten, die den gesamten Prozessverlauf abdeckt. Beim Probenzug wurden jeweils die Nummer des Spektrums der entsprechenden Coatingzeit, das Gewicht der gezogenen Probe und die bis dahin versprühte Sprühflüssigkeitsmenge notiert.

Tabelle 6-6: Probenzug von Versuch A im BFC 5 (vgl. Kapitel 3.2.4)

Probe	Spektrum	Coatingzeit (min)	Sprühflüssigkeitsmenge (kg)	Probengewicht (g)
1	36	31	0,36	11,1
2	65	60	0,68	9,8
3	93	90	1,04	10,4
4	121	120	1,39	12,9
5	150	150	1,75	12,5
6	180	180	2,10	14,8
7	211	214	2,50	28,5

Tabelle 6-7: Probenzug von Versuch B im BFC 5 (vgl. Kapitel 3.2.4)

Probe	Spektrum	Coatingzeit (min)	Sprühflüssigkeitsmenge (kg)	Probengewicht (g)
1	36	30	0,34	10,5
2	64	60	0,69	10,0
3	92	90	1,05	11,4
4	122	120	1,41	12,1
5	151	150	1,76	10,4
6	178	180	2,11	11,2
7	210	213	2,50	25,5

Tabelle 6-8: Probenzug von Versuch C im BFC 5 (vgl. Kapitel 3.2.5.2)

Probe	Spektrum	Coatingzeit (min)	Sprühflüssigkeitsmenge (kg)	Probengewicht (g)
1	7	0	0	11,3
2	35	30	0,36	14,0
3	63	60	0,70	10,2
4	92	90	1,07	10,1
5	120	120	1,43	14,1
6	146	151	1,80	24,5

Tabelle 6-9: Probenzug von Versuch D im BFC 5 (vgl. Kapitel 3.2.5.3)

Probe	Spektrum	Coatingzeit (min)	Sprühflüssigkeitsmenge (kg)	Probengewicht (g)
1	40	33	0,40	23,3
2	72	65	0,78	24,9
3	101	94	1,13	30,1
4	129	122	1,46	30,5
5	161	154	1,85	20,2
6	189	178	2,13	20,7

Tabelle 6-10: Probenzug von Versuch E im BFC 5 (vgl. Kapitel 3.2.5.3)

Probe	Spektrum	Coatingzeit (min)	Sprühflüssigkeitsmenge (kg)	Probengewicht (g)
1	38	30	0,36	22,2
2	68	60	0,72	21,4
3	98	90	1,08	22,8
4	128	120	1,44	29,2
5	163	155	1,86	23,2
6	191	179	2,12	28,5

Tabelle 6-11: Probenzug von Versuch F im BFC 5 (vgl 3.2.5.4)

Probe	Spektrum	Coatingzeit (min)	Sprühflüssigkeitsmenge (kg)	Probengewicht (g)
1	36	30	0,36	32,1
2	65	60	0,72	31,1
3	94	90	1,08	33,8
4	122	120	1,44	31,8
5	153	151	1,80	28,4
6	188	190	2,28	35,5

Tabelle 6-12: Probenzug von Versuch G im BFC 5 (vgl 3.2.5.4)

Probe	Spektrum	Coatingzeit (min)	Sprühflüssigkeitsmenge (kg)	Probengewicht (g)
1	36	30	0,36	30,7
2	64	60	0,72	34,5
3	93	90	1,08	23,1
4	122	120	1,44	32,8
5	151	150	1,80	36,7
6	188	190	2,28	24,5

Die resultierenden Ramanspektren der vermessenen Proben wurden anschließend jeweils mit der durch die UV-Spektroskopie bestimmten Diprophyllinmenge (mg) bzw. mit dem durch die Gravimetrie ermittelten Massenzuwachs (%) mittels PLS korreliert. Dabei wurde immer der Wellenzahlbereich $1200\text{-}1400\text{ cm}^{-1}$ ausgewertet. Um die Modellerstellung zu verbessern, erfolgte eine Datenvorbehandlung der aufgenommenen Spektren mittels Standard Normal Variate (SNV) Transformation und Mittenzentrierung (engl. Centering (CTR)). Die Modellerstellung und Datenvorbehandlung wurden mit der Software Simca-P+ 11.5 Software (Umetrics AB, Umeå, Sweden) durchgeführt.

6.2.4.2 PAT–Methode Ramanspektroskopie

Die für die Modellerstellung gezogenen Tabletten wurden jeweils offline bei einem Sondenabstand von 22 cm mit einer Messzeit von 15 s gemessen. Für die Versuche wurde ein RXN1TM-Analyser System der Firma Kaiser Optical Systems (Ann Arbor, MI, USA), der mit einer P^hAT-Sonde ausgestattet ist, verwendet. Bei jeder Messung erfolgte ein Dunkelausgleich (Dunkelstromabgleich) und eine Cosmic Ray–Filterung, die die Messzeit auf 30 s verdoppelte (vgl. Kapitel 6.1.5.1).

6.2.4.3 Referenzmethode UV-Spektroskopie

Die auf den für die Modellerstellung gezogenen Tabletten aufgesprühte Diprophyllinmenge wurde über ein UV/Vis Spektrometer (Lambda 2 UV/Vis Spektrometer, Perkin-Elmer, Überlingen, Deutschland) bei 273 nm in einer 1 cm Küvette bestimmt. Dabei wurden die

gecoateten Tabletten einmal in 500 ml (Versuche A+B, Placebotabletten) und einmal in 1000 ml (Versuche C, D und E, Diprophyllintabletten) aufgelöst und anschließend jeweils 3 mal vermessen. Davor wurde der Zusammenhang zwischen der gemessenen UV-Absorption und der Konzentration des Diprophyllins bestimmt, der in Gleichung 6-22 (mg/l) bzw. in Gleichung 3-1 (mg/500ml) wiedergegeben ist.

$$\text{Diprophyllin [mg/l]} = \frac{\text{Absorption} - 0,0077}{0,0363}; R^2 = 0,9999 \quad \text{Gl. 6-22}$$

6.2.4.4 Referenzmethode Gravimetrie

Die für die Modellerstellung während des Coatingprozesses gezogenen Tabletten wurden im Klimaraum bei 21°C und 45% relativer Luftfeuchte 48 Stunden gelagert. Anschließend wurden Sie jeweils einzeln auf einer Sartorius CPA224s Analysenwaage (Sartorius® AG, Göttingen, Deutschland) gewogen, und der Mittelwert wurde von den bei entsprechenden Zeiten gezogenen Tabletten gebildet.

6.2.5 Inline Messung

Für die inline Messung wurde die Ramansonde von außen am Coater befestigt (Abbildung 6-4).



Abbildung 6-4: Versuchsaufbau für die inline Messungen

Der Messabstand (Sonde-Tablettenbettoberfläche) betrug 22 cm und die Messzeit jeweils 30 s, wobei nach jeder Messung ein Dunkelstromabgleich und eine Cosmic-Ray Filterung erfolgte, die die nachfolgende Messung um 30 s verzögerte. Es wurde während des Prozesses jede Minute ein Spektrum aufgenommen. Um störende Einflüsse von Licht auf die Messung zu vermeiden, wurde während des Versuchs der Raum dunkel gehalten. Weiterhin wurde ein mit Druckluft durchströmtes Eisenrohr (95 mm Länge, 33 mm Durchmesser) vor der Ramansonde befestigt, um die Sonde vor Staub und Sprühflüssigkeit zu schützen.

6.3 Anwendung des Modells beim Scale up vom Laborcoater BFC 5 auf den BFC 50 Tripan

6.3.1 Eigenschaften der verwendeten Tabletten

Für die Versuche wurden die von der Firma Bohle (L.B. Bohle, Ennigerloh, Deutschland) bereitgestellten Placebotabletten verwendet. Für die Zusammensetzung und Eigenschaften vgl. Kapitel 6.1.2.

6.3.2 Zusammensetzung der Filmrezepturen und deren Herstellung

Es wurde analog Kapitel 3.1 und 3.2 eine wässrige Sprühformulierung mit 60% Diprophyllin bezogen auf den Feststoffanteil verwendet. Für die Zusammensetzung und Herstellung der Sprühformulierungen vgl. Kapitel 6.2.1.

6.3.3 Prozessparameter beim Coaten

Es wurden zwei Versuche (Versuch A und B) durchgeführt, wobei jeweils eine 30 kg Charge im BFC 50 Tripan (L.B. Bohle, Ennigerloh, Deutschland) gecoatet wurde. Vor den Coatingversuchen wurden die Tabletten jeweils 5 min bei einer geringen Trommeldrehzahl von 1 UpM entstaubt. Es wurde eine Sprühflüssigkeitsmenge von 15,6 kg mit einer Sprührate von 120 g/min versprüht, wobei der Abstand der Düsen zum Tablettenbett jeweils 18 cm betrug. Beim Versuch A wurde ab der 51. min ungefähr 12 Minuten nicht mehr gesprüht (vgl. Tabelle 6-14), da der Einzugsschlauch nicht mehr in die Sprühformulierung eintauchte. Daraufhin wurde der Prozess kurz unterbrochen und nach Behebung des Fehlers fortgesetzt. Die Prozessparameter sind in Tabelle 6-13 aufgeführt:

Tabelle 6-13: Eingestellte Prozessparameter beim BFC 50

Prozessparameter	Erwärmen	Sprühen	Trocknen	Abkühlen
Trommeldrehzahl [UpM]	1	12	9	5
Zuluftvolumen [Nm ³ /h]	700	700	700	700
Zerstäubedruck [bar]	-	1,0	-	-
Formierdruck [bar]	-	1,2	-	-
Ablufttemperatur [°C]	45	45	45	30
Zulufttemperatur [°C]	55	55	55	25

Während des gesamten Coatingprozesses wurde mit Hilfe der Ramanspektroskopie inline gemessen (vgl. Kapitel 6.3.5)

6.3.4 Modellerstellung

6.3.4.1 Probenziehung

Für die Modellerstellung wurden während des Prozesses ungefähr alle 20 min Proben gezogen, um eine repräsentative Probenauswahl zu erhalten, die den gesamten Prozessverlauf abdeckt. Beim Probenzug wurden jeweils die Nummer des Spektrums der entsprechenden

Coatingzeit, das Gewicht der gezogenen Probe und die bis dahin versprühte Sprühflüssigkeitsmenge notiert.

Tabelle 6-14: Probenzug von Versuch A im BFC 50 Tripan (vgl. Kapitel 3.3)

Probe	Spektrum	Coatingzeit (min)	Sprühflüssigkeitsmenge (kg)	Probengewicht (g)
1	96-98	21	2,42-2,56	18,6
2	176-178	41	4,98-5,08	24,2
3 ¹	310	61	7,36-7,42	25,7
4	394-396	82	9,76-9,78	22,4
5	512-516	111	13,32-13,42	24,7
6	596-598	132	15,60	-

¹ In der 51.-63. Minute wurde nicht gesprüht, weil zu der Zeit der Einzugschlauch nicht in der Sprühformulierung war, und damit keine Sprühflüssigkeit durch den Schlauch gepumpt wurde.

Tabelle 6-15: Probenzug von Versuch B im BFC 50 Tripan (vgl. Kapitel 3.3)

Probe	Spektrum	Coatingzeit (min)	Sprühflüssigkeitsmenge (kg)	Probengewicht (g)
1	90-93	19	2,28-2,33	21,2
2	180-184	41	4,96-5,04	24,5
3	260-262	62	7,38-7,44	36,2
4	352-355	84	10,10-10,20	28,4
5	434-439	104	12,60-12,70	27,2
6	534	131	15,60	-

Analog zum Versuch am BFC 5 (vgl. Kapitel 3.2 und Kapitel 6.2.4.1) wurden die resultierenden Ramanspektren der vermessenen Proben anschließend mit der durch die UV-Spektroskopie bestimmten Diprophyllinmenge (mg) mittels PLS korreliert. Dabei wurde immer der Wellenzahlbereich 1200-1400 cm⁻¹ ausgewertet. Um die Modellerstellung zu verbessern, erfolgte eine Datenvorbehandlung der aufgenommenen Spektren mittels Standard Normal Variate (SNV) Transformation und Mittenzentrierung (engl. Centering (CTR)). Die Modellerstellung und Datenvorbehandlung wurden mit der Software Simca-P+ 11.5 Software (Umetrics AB, Umeå, Sweden) durchgeführt.

6.3.4.2 PAT–Methode Ramanspektroskopie

Die für die Modellerstellung gezogenen Tabletten wurden jeweils offline bei einem Sondenabstand von 22 cm mit einer Messzeit von 15 s gemessen. Für die Versuche wurde ein RXN2TM-Analyser System der Firma Kaiser Optical Systems (Ann Arbor, MI, USA), das mit einer P^hAT-Sonde ausgestattet ist, verwendet.

6.3.4.3 Referenzmethode UV-Spektroskopie

vgl. Kapitel 6.2.4.3

6.3.5 Inline Messung

Abbildung 6-5 (a) zeigt den Versuchsaufbau für die Coatingversuche am BFC 50 Tripan. Für die inline Messung wurde die Ramansonde an der Stange der CIP (Cleaning in place)-Düsen des BFC 50 Tripan befestigt (Abbildung 6-5 (b)).

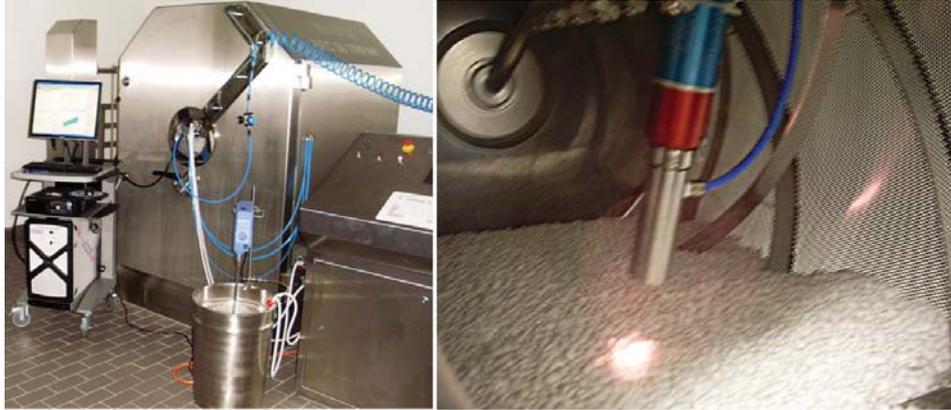


Abbildung 6-5: (a) Versuchsaufbau für die inline Messungen beim BFC 50 Tripan und (b) Befestigung der Ramansonde an der Stange der CIP-Düsen

Der Messabstand (Sonde-Tablettenbettoberfläche) betrug ungefähr 18 cm, und die Messzeit jeweils 6 s, wobei nach jeder Messung ein Dunkelstromabgleich und eine Cosmic-Ray Filterung erfolgten, die die Messzeit auf 12 s verdoppelten. Es wurde ein Messintervall von 15 s eingestellt, womit in einer Minute 4 Ramanspektren aufgenommen wurden. Im Vergleich zum Versuch am BFC 5 (vgl. Kapitel 6.2.5) wurde eine kürzere Messzeit gewählt, wodurch eine zeitnähere Verfolgung des Prozesses möglich war. Um störende Einflüsse von Licht auf die Messung zu vermeiden, wurde während des Versuchs der Raum dunkel gehalten. Weiterhin wurde ein mit Druckluft durchströmtes Eisenrohr (95 mm Länge, 33 mm Durchmesser) vor der Ramansonde befestigt, um die Sonde vor Staub und Sprühflüssigkeit zu schützen.

6.4 Vergleich verschiedener Datenvorbehandlungen und unterschiedlicher chemometrischer Verfahren zur Modellbildung

6.4.1 Datenvorbehandlungen

6.4.1.1 Allgemein

Mit Hilfe von geeigneten Datenvorbehandlungen kann die chemische Information in den spektralen Daten hervorgehoben werden, wodurch eine bessere Korrelation zwischen den spektralen Daten (Ramanspektren) und der gesuchten Y-Variable (aufgetragene Diprophyllinmenge) durch den PLS-Algorithmus möglich ist.

Das Spektrometer selbst kann Störsignale (Rauschen) in den Spektren verursachen und damit die Modellerstellung erschweren [75,81]. Durch Glättung kann das Rauschen beseitigt werden, wodurch das Signal/Rausch Verhältnis verbessert wird. Die in der PLS vorgeschaltete PCA (vgl. 1.3.3) glättet die Spektren, weil die PCA zur Bestimmung der Hauptkomponenten die Richtung der maximalen Varianz in den Ausgangsdaten sucht, die im Zusammenhang mit der Y-Variable steht. Dadurch werden zufällige Veränderungen (Rauschen) in den spektralen Daten erst bei höheren Hauptkomponenten berücksichtigt. Daher stellt die Ermittlung der richtigen Hauptkomponentenanzahl einen wichtigen Parameter zur Modellerstellung dar (vgl. Kapitel 3.1.3).

Basislinieneffekte führen zu systematischen Abweichungen von der Grundlinie, die keine chemische Information enthalten. Sie können von Verunreinigungen und Streuverlusten verursacht werden oder durch systematische Probleme der Messapparatur entstehen. Durch die Ableitung der Spektren können die Basislinieneffekte aus den Spektren entfernt werden (vgl. Kapitel 6.4.1.4).

Streueffekte können die chemische Information in den Spektren überdecken und können mit Hilfe der multiplikativen Streukorrektur (engl. Multiplicative Scatter Correction (MSC)) und der Standard Normal Variate (SNV) Transformation korrigiert werden. Vor allem unterschiedliche Teilchengrößen in der Probe beeinflussen die Weglängen des Lichtes und führen zur Streuung. Weiterhin ist die Streuung von der Wellenlänge und vom Brechungsindex abhängig. Gerade bei der vorliegenden Arbeit müssen die Streueffekte beachtet werden, da der Raman-Effekt (vgl. Kapitel 1.4.1) auf einen inelastischen Streuvorgang von Photonen an Molekülen oder Kristallen beruht. Weiterhin können gerade bei den inline Messungen im Prozess inhomogene Verteilungen der Streuzentren (Packungsdichte und Lage der Tabletten in Abhängigkeit von der Trommeldrehzahl, vgl. Kapitel 3.5.2) und durch den Coatingauftrag führende Änderungen des Brechungsindex (vgl. Kapitel 3.1.5) das erhaltene Spektrum beeinflussen.

6.4.1.2 Multiplikative Streukorrektur (MSC)

Bei der multiplikativen Streukorrektur (engl. Multiplicative Scatter Correction (MSC)) nimmt man an, dass eine Abtrennung der wellenlängenabhängigen Streueffekte von der chemischen Information möglich ist. Dafür wird ein Mittelwertspektrum \bar{x} (Referenzspektrum) aller im Datenset vorhandener Spektren gebildet, das die mittlere Streuung (b) und einen mittleren Offset (a) repräsentiert. Anschließend wird jedes Spektrum dann mit Hilfe eines Least Square Verfahrens auf dieses Mittelwertspektrum gefittet (Gl. 6-23), wobei e idealerweise die chemische Information enthält.

$$x_n = a_n + b_n \bar{x} + e_n \quad \text{Gl. 6-23}$$

So werden für jedes Spektrum x_n die MSC-Korrekturkoeffizienten a_n und b_n berechnet, und man erhält schließlich das MSC-korrigierte Spektrum $x_{n, MSC}$ nach Gl. 6-24:

$$x_{n, MSC} = \frac{(x_n - a_n)}{b_n} \quad \text{Gl. 6-24}$$

Bei der MSC ist zu beachten, dass zur Korrektur ein Mittelwertspektrum als Referenzspektrum herangezogen wird. Daher muss das MSC-Modell neu berechnet werden, wenn es zu Veränderungen des Datensatzes durch Erweiterung oder Kürzung (z.B. Eliminierung von Ausreißern) kommt.

6.4.1.3 Standard Normal Variate (SNV) Transformation

Im Gegensatz zur MSC wird bei der SNV jedes Spektrum für sich transformiert, und der gebildete Mittelwert und die Standardabweichung beziehen sich jeweils auf ein einzelnes Spektrum. Im vorliegenden Fall der Ramanspektroskopie wird die erhaltene Intensität bei der Wellenzahl i nach Gl. 6-25 korrigiert:

$$x_{i, SNV} = \frac{(x_i - \bar{x})}{\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^p (x_i - \bar{x})^2}{p-1}}} \quad \text{Gl. 6-25}$$

Dabei steht x_i für die erhaltene Intensität bei der Wellenzahl i , und \bar{x} ist der Mittelwert über alle Intensitäten bei allen gemessenen Wellenzahlen (p) des Spektrums. Die SNV ist gegenüber der MSC vorteilhaft, wenn die Variabilitäten zwischen den Spektren groß sind.

6.4.1.4 1. und 2. Ableitung

Basislinieneffekte lassen sich mit Hilfe von Ableitungen entfernen. Vorteilhaft ist, dass sie überlagerte Banden hervorheben und damit die spektrale Auflösung verstärken. Dafür verlieren die Spektren durch die Ableitungen ihre spektrale Form, was wiederum die

Interpretation der PCA bzw. PLS erschwert. Beim Programm Simca-P+ 11.5 erfolgen die Ableitungen in Kombination mit einer Polynomglättung (Savitzky-Golay-Glättung), was als Savitzky-Golay-Ableitung bezeichnet wird. Durch die vorausgehende Glättung wird die Ableitung robuster gegenüber im Spektrum vorhandenem Rauschen. Erfolgt die Ableitung ohne vorherige Glättung (z.B. Ableitung nach Differenzquotienten-Methode [75]), würde durch die Ableitung auch das Rauschen hervorgehoben werden. Bei der Savitzky-Golay-Ableitung wird das gemessene Spektrum lokal mit einem Polynom über die Wellenlänge (bzw. Wellenzahl) angenähert, wobei die Polynomentwicklung vom vorher festgelegten Datenpunktintervall k abhängig ist (Gl. 6-26).

$$\text{Spektrum: } a = a + \beta x + \gamma x^2 + \delta x^3 + \dots + \varepsilon x^n \quad \text{Gl. 6-26}$$

Dieses mit einem Polynom des Grades n lokal beschriebene Spektrum wird nun abgeleitet:

$$1. \text{Ableitung: } a' = 0 + \beta + 2\gamma x + 3\delta x^2 + \dots + n\varepsilon x^{n-1} \quad \text{Gl. 6-27}$$

$$2. \text{Ableitung: } a'' = 0 + 0 + 2\gamma + 6\delta x + \dots + (n-1)n\varepsilon x^{n-2} \quad \text{Gl. 6-28}$$

Im Vergleich zur Gl. 6-26 erkennt man, dass durch die 1. Ableitung (Gl. 6-27) Störeffekte wie eine konstante Basislinie a entfernt werden und mit Hilfe der 2. Ableitung (Gl. 6-28) noch zusätzlich multiplikative Effekte βx wie manche Streueinflüsse aus den Spektren herausgerechnet werden.

6.4.2 Chemometrische Verfahren

6.4.2.1 Partial Least Squares Regression (PLS)

Das Prinzip der PLS ist in Kapitel 1.3.3 erläutert. Die Berechnung der jeweiligen Regressionskoeffizienten b_k (Gl. 1-4) erfolgt für jede X-Variable (Wellenzahl). Der Regressionskoeffizient b_0 gibt den Modelloffset an und entspricht bei mittenzentrierten Daten dem Mittelwert aller Y-Werte. Dadurch kann man für jedes Objekt die Messwerte x^T (z.B. erhaltenes Spektrum) einsetzen und die dazugehörige Zielgröße Y berechnen.

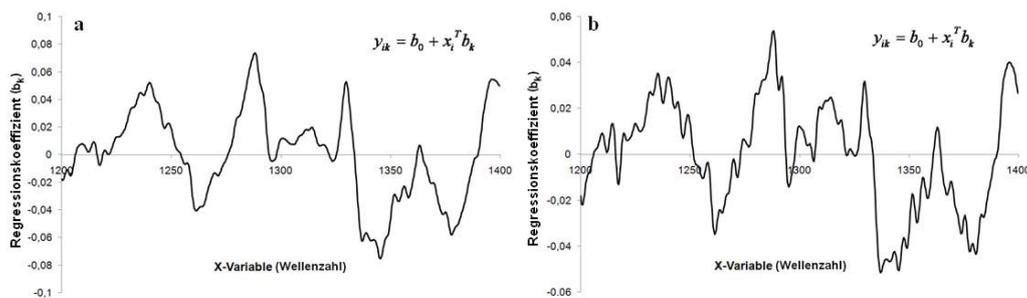


Abbildung 6-6: Die sich ergebenden Regressionskoeffizienten für den Wellenzahlbereich 1200-1400 cm^{-1} bei der Verwendung von (a) 3 Hauptkomponenten und (b) 5 Hauptkomponenten zur Modellerstellung (vgl. 3.4.3.2)

Die sich bei der Erstellung des PLS-Modells im Kapitel 3.1 ergebenden Regressionskoeffizienten b_k für den Wellenzahlbereich $1200-1400\text{ cm}^{-1}$ sind in Abbildung 6-6 abgebildet. Es sind einmal die Regressionskoeffizienten b_k der entsprechenden X-Variablen (Wellenzahlen) bei Verwendung von 3 Hauptkomponenten und einmal bei Verwendung von 5 Hauptkomponenten aufgeführt. Der Regressionskoeffizient b_0 betrug bei beiden Fällen 5,79 und entspricht somit dem Mittelwert aller Y-Werte des Datensatzes. Man erkennt deutlich, dass bei der Verwendung von 5 Hauptkomponenten vermehrt Rauschen in das Modell eingebracht wird und damit das optimale Modell mit 3 Hauptkomponenten erstellt wird (vgl. Kapitel 3.1.3).

Ergänzend soll auf die Variablenselektion bzw. bei der vorliegenden Arbeit auf das Finden des optimalen spektralen Bereichs eingegangen werden. Das Programm Simca-P11.5+ (Umetrics AB, Umeå, Sweden) besitzt die Funktion „Variable importance in the projection (VIP)“, mit der abgeschätzt werden kann, welche X-Variablen (Wellenzahlen) am wichtigsten sind, um die Beziehung zwischen den X-Daten (Ramanspektren) und den Y-Daten (aufgetragene Diprophyllinmenge) zu beschreiben. Jeder X-Variable wird ein VIP-Wert zugeordnet, wobei die Höhe des Wertes die Wichtigkeit der X-Variable widerspiegelt.

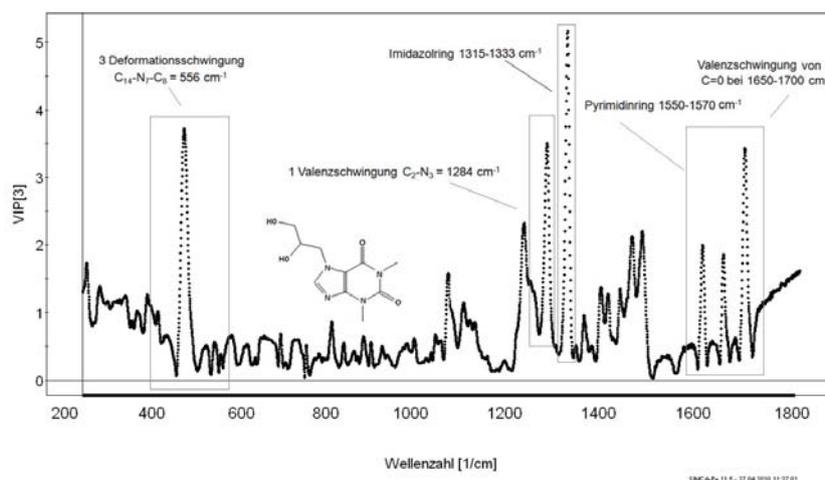


Abbildung 6-7: VIP-Werte in Abhängigkeit von der Wellenzahl (vgl. 3.4.3.2)

Abbildung 6-7 zeigt die sich anhand vom Datensatz zur Modellerstellung von Versuch A (vgl. Kapitel 3.4.2 bzw. Kapitel 3.2) unter Verwendung von 3 Hauptkomponenten ergebenden VIP-Werte in Abhängigkeit von der X-Variable (Wellenzahl). Man erkennt deutlich die für die Korrelation der X-Daten mit der gesuchten Zielgröße Y durch den PLS-Algorithmus wichtigsten Wellenzahlbereiche, die den charakteristischen Peaks des Diprophyllins entsprechen (vgl. Kapitel 3.1.3, Abbildung 3-1 und Kapitel 3.4.3.2.1).

6.4.2.2 Multivariate Curve Resolution (MCR)

Das multivariate Kurvenauflösungsverfahren (engl. Multivariate Curve Resolution (MCR)) hat vor allem in der Spektroskopie große Vorteile und ist besonders geeignet zur Überwachung von Reaktionsprozessen. Bei der MCR erfolgt die Zerlegung der resultierenden Spektren in chemisch interpretierbare Basisspektren, die den an den resultierenden Mischungsspektren beteiligten chemischen Komponenten entsprechen [108,109,125,126]. Dies erhöht stark die Interpretierbarkeit im Vergleich zu den klassischen multivariaten Verfahren (PLS, PCA). Anhand der zum jeweiligen Basisspektrum resultierenden MCR-Scores erkennt man die Zu- oder Abnahme der Komponente innerhalb der Datenmatrix. Bei der PLS und PCA erfolgt die Faktorenerlegung rein mathematisch (vgl. Kapitel 1.3.2 und 1.3.3), wodurch man im Gegensatz zu der MCR keine realen Spektren erhält, was die Deutung der Faktoren oft erschwert. Dabei stellen die Loadingplots der jeweiligen Hauptkomponenten die Hauptinformation der X-Daten (Spektren) dar und geben Teilstrukturen der Spektren wieder, wobei diese nur einen Hinweis auf die Wellenlängenbereiche geben, die den Spektrenverlauf am besten charakterisieren.

$$X = CS^T + E \quad \text{Gl. 6-29}$$

Ausgehend von der orthogonalen Zerlegung der Originaldatenmatrix X ($N \times M$) in die Scorematrix T und die Hauptkomponentenmatrix P^T (vgl. Abbildung 1-1, Kapitel 1.3.2) wird eine Rotationsmatrix S^T ($A \times M$) gesucht (vgl. Gl.6-29). Diese Rotationsmatrix entspricht den „rotierenden Hauptkomponenten“, die nun interpretierbare Spektren der jeweiligen beteiligten Reinkomponenten in A Zeilen darstellen mit den zugehörigen gemessenen Werten (Absorption, Intensität) bei der entsprechenden Wellenlänge (Wellenzahl) in M Spalten. Die dafür notwendige Transformation bzw. Rotation der abstrakten Hauptkomponenten ist in der Literatur [108,109,125,126] näher erläutert. Anhand der S^T werden nun die Scorewerte für jedes Objekt (N) neu berechnet, und es entsteht die Scoresmatrix C ($N \times A$). Entsprechend dem Beitrag des analytischen Signals zum Gesamtspektrum entsprechen die in der Scoresmatrix enthaltenen MCR-Scores den Konzentrationen der jeweiligen Reinkomponenten. Analog wie bei der PCA und PLS ist die enthaltene Differenz zwischen der originalen und reproduzierten Datenmatrix in der Residuenmatrix E ($N \times M$) enthalten.

6.4.2.3 Univariate Regression

Für die univariate Regression wurden die Flächen unter den Kurven der Peaks mit den Maxima bei 1285 cm^{-1} (1275 cm^{-1} bis 1295 cm^{-1}), 1604 cm^{-1} (1590 cm^{-1} bis 1610 cm^{-1}) und 1690 cm^{-1} (1675 cm^{-1} bis 1705 cm^{-1}) integriert und mit der aufgetragenen Diprophyllinmenge

korreliert. Zusätzlich wurde die Vergleichspräzision der univariaten Regression anhand von drei Proben aus unterschiedlichen Coatingzeitintervallen (90 min, 150 min und 208 min) untersucht und mit den Ergebnissen der multivariaten Methoden verglichen. Dabei wurden die Proben an sechs unterschiedlichen Tagen jeweils sechsmal hintereinander bei einem Sondenabstand von 22 cm und einer Messzeit von 10 s vermessen.

Um die Robustheit der univariaten Regression gegen Intensitätsschwankungen des Anregungslasers zu verbessern, erfolgte zusätzlich eine Regression mit Hilfe eines externen Standards, der simultan bei jeder Messung mitgemessen wurde. Dafür wurde ein Aufsatz in Form eines 20 cm langen Rohrs konstruiert, der an die Ramansonde angebracht werden konnte. Im Rohr befand sich im Abstand von 10 cm eine austauschbare Quarzküvette (Küvettdicke 1 cm, 5 ml), in die Cyclohexan als Standard gefüllt wurde. Für die Kalibrierung wurde ein Datenset aus 52 Tabletten (0 mg bis 13,5 mg Diprophyllin) verwendet, und ein unabhängiges Testset aus 24 Tabletten (0 mg bis 13,1 mg Diprophyllin) diente zur Überprüfung der Vorhersagegenauigkeit. Dabei wurden die Tabletten bei einem Messabstand von 22 cm mit einer Messzeit von 10 s vermessen. Anschließend erfolgte die Untersuchung der Vergleichspräzision der mit Hilfe des externen Standards erstellten univariaten Regression. Dabei wurden drei Proben aus unterschiedlichen Coatingzeitintervallen (60 min, 120 min und 180 min) jeweils sechsmal an sechs unterschiedlichen Tagen vermessen.

6.5 Robustheit des entwickelten Modells

6.5.1 Trommeldrehgeschwindigkeit

Für die Untersuchung des Einflusses der Trommeldrehgeschwindigkeit auf das Ramansignal wurden zwei Versuche (Va, Vb) durchgeführt. Dabei wurde der BFC 5 Laborcoater jeweils mit 3,5 kg befüllt. Die Durchführung und der Aufbau der Messungen entsprachen den inline Messungen (vgl. 6.2.5). Die im Kapitel 3.2 fertig gecoateten Tabletten von Versuch A (Va) und eine zusätzlich hergestellte Charge B (Vb), mit einem durchschnittlichen Auftrag an Diprophyllin von 9,8 mg, wurden jeweils bei den Trommeldrehzahlen 0, 2, 5, 10, 15 und 18 UpM siebenmal mit einer Messzeit von 30 s gemessen. Im Versuch Va wurde bei 0 UpM siebenmal hintereinander vermessen, womit immer die gleiche Probe vermessen wurde. Beim Versuch Vb hingegen wurde im Falle von 0 UpM nach jeder Messung 1 Minute bei 15 UpM im Coater gemischt und wieder gemessen, um verschiedene Proben in der Charge zu erfassen.

6.5.2 Sondenabstand

Um den Einfluss des Abstandes der Sonde zur Probe auf das Ramansignal zu untersuchen, wurden von der im Kapitel 3.1 zur Modellerstellung hergestellten Charge zu unterschiedlichen Coatingzeiten Proben gezogen und vermessen. Es wurden sieben unterschiedlich lang gecoatete Tabletten (30, 60, 90, 120, 150, 180 und 208 min) jeweils bei einem Sondenabstand von 15, 20, 22, 25 und 28 cm zehnmal hintereinander vermessen. Anschließend wurde zur Überprüfung die aufgetragene Menge an Diprophyllin mit Hilfe der UV-Spektroskopie (vgl. 3.1.2 und 6.1.4) bestimmt. Abbildung 6-8 zeigt die schematische Darstellung der P^hAT-Sonde bei der Fokussierung der Laserstrahlung. Die Linse hat eine große Brennweite, was den benötigten Messabstand von mindestens 15 cm erklärt. Dadurch ist eine große Tiefenschärfe ($\pm 1,2$ cm) gegeben, die die Reproduzierbarkeit der Messung stark erhöht. Die Tiefenschärfe ist ein Maß dafür, wie schnell sich der Strahl hinter dem Brennpunkt wieder aufweitet. Eine große Tiefenschärfe gewährleistet einen größeren Spielraum bei der Einstellung des Fokus. Dies erhöht stark die Reproduzierbarkeit der Messung, weil dadurch die Anfälligkeit gegenüber Veränderungen der Platzierung der Probe gegenüber der Ramansonde stark reduziert ist (vgl. 3.1.4.6.3). Die Tiefenschärfe wird von den gleichen Parametern wie die Brennweite beeinflusst, wodurch folglich eine große Brennweite eine große Tiefenschärfe bedeutet und umgekehrt.

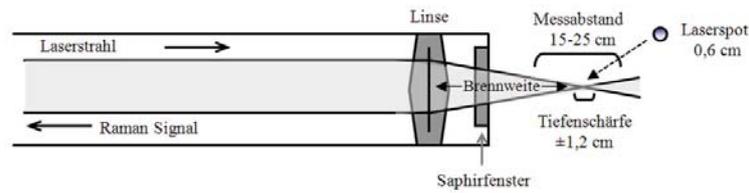


Abbildung 6-8: Schematische Darstellung der Fokussierung der Laserstrahlung [nach[118]]

Aber durch die große Tiefenschärfe wird die Intensität des einfallenden Laserstrahls beeinflusst, weil diese im direkten Zusammenhang mit der Größe des Laserspots (Brennfleck, d_f) steht. Die Größe des Laserspots (Brennfleck, d_f) ist proportional zur Wellenlänge des Laserlichtes, der Brennweite und damit auch zur Tiefenschärfe. Dagegen verhält sich d_f umgekehrt proportional zum Durchmesser des unfokussierten Laserstrahls an der Linse [118]. Mit der Laserleistung, die angibt, wie viel Energie pro Sekunde in Form von Strahlung abgegeben wird, und der Größe des Laserspots lässt sich die Intensität des Lasers berechnen [118]. Wie in Kapitel 6.1.5.1 beschrieben besitzt die P^hAT-Sonde einen Laserspot mit einem Durchmesser von 6 mm, womit eine Probenfläche von 28,3 mm² abgedeckt wird. Die Laserleistung beträgt für den Anregungslaser 400 mW, wodurch sich eine Intensität des Lasers von 14,1 mW/mm² ergibt.

6.6 Anwendung der Ramanspektroskopie zur Bestimmung der Coating Uniformity beim Wirkstoffcoating

6.6.1 Herstellung der zu mischenden Chargen

Für die Versuche wurden zwei Chargen (B und C) hergestellt, die sich anhand der aufgetragenen Diprophyllinmenge unterschieden (7,7 mg bzw. 2,7 mg). Für die Chargen B und C wurde die wässrige Sprühformulierung mit 60% Diprophyllin bezogen auf den Feststoffanteil verwendet, wobei die beiden Chargen unterschiedlich lang gecoatet wurden (Tabelle 6-16).

Tabelle 6-16: Mit Hilfe des Modells bestimmte Diprophyllinmenge (n=105) der Chargen B und C (vgl. Kapitel 3.6)

Charge	B	C
Coatingzeit [min]	180	80
Mw [mg]	7,66	2,66
Stabw [mg]	0,75	0,47
VK [%]	9,8	17,6

6.6.1.1 Zusammensetzung der Filmrezeptur und deren Herstellung

Für die Zusammensetzung und Herstellung der Sprühformulierungen siehe 6.2.1.

6.6.1.2 Eigenschaften der verwendeten Tabletten

Es wurden hier wie im Kapitel 3.1 die von der Firma Bohle zur Verfügung gestellten Tabletten verwendet. Für die Zusammensetzung und Eigenschaften siehe Kapitel 6.1.2.

6.6.1.3 Prozessparameter beim Coaten

Vgl. 6.2.3

6.6.2 Versuchsaufbau und Durchführung

Um zu untersuchen, ob es möglich ist, die Coating Uniformity der mit Diprophyllin gecoateten Tabletten mit Hilfe der Ramanspektroskopie zu detektieren, wurden jeweils 105 Tabletten in der Nut einer Drehscheibe (Eigenbau der Firma Bohle) angeordnet.

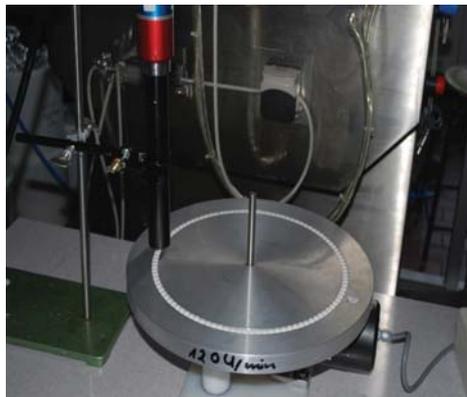


Abbildung 6-9: Versuchsaufbau für die Untersuchung der Coating Uniformity (vgl. Kapitel 3.6.2)

Der Durchmesser der kompletten Scheibe betrug 34,8 cm, der Durchmesser der durch die Nut begrenzten Fläche betrug 27 cm. Die Ramansonde wurde so oberhalb der Drehscheibe befestigt, dass der Messabstand 22 cm betrug (vgl. Abbildung 6-9).

Die Drehscheibe konnte durch einen eingebauten Antrieb auf zehn verschiedene Drehgeschwindigkeiten eingestellt werden. Der resultierende Abstand der sich in der Nut befindlichen Tabletten zum Mittelpunkt der Drehscheibe betrug 0,135 m (r). Um die Kreisgeschwindigkeit der sich in der Nut befindlichen Tabletten zu berechnen, wurde die Anzahl der vollständigen Umdrehungen der Drehscheibe pro Minute bestimmt. Dafür wurde der Startpunkt unter der Ramansonde markiert, die erfolgten Umdrehungen bei der jeweiligen Drehgeschwindigkeit pro Minute gezählt und in Umdrehungen pro Sekunde (U/s) umgerechnet (Tabelle 6-17). Daraufhin konnte anhand Gleichung 6-30 die Kreisgeschwindigkeit v der Tabletten bei der jeweiligen Drehstufe berechnet werden.

$$v = 2 \cdot \pi \cdot r \cdot U/s \quad \text{Gl. 6-30}$$

Tabelle 6-17: Ermittelte Kreisgeschwindigkeit in Abhängigkeit von der Drehstufe (vgl. Kapitel 3.6.2)

Drehstufe	U/s	Zeit für eine vollständige Umdrehung [s]	v [m/s]
5	0,56	1,8	0,475
4	0,40	2,5	0,340
2	0,12	8,4	0,102

Die beiden Chargen wurden in unterschiedlicher Anordnung (getrennt, blockweise und alternierend) miteinander gemischt. Dabei wurden die Tabletten der jeweiligen Chargen gekennzeichnet, um sie voneinander unterscheiden zu können. Um die auf den Tabletten durchschnittliche aufgetragene Diprophyllinmenge der verwendeten Chargen zu bestimmen, wurden jeweils 105 Tabletten von jeder Charge mit der Ramanspektroskopie einzeln vermessen (10 s Messzeit, 22 cm Sondenabstand), und die Diprophyllinmenge mit Hilfe des bei der Methodenvalidierung entwickelten Modells (vgl. Kapitel 3.1) bestimmt (Tabelle 6-16). Weiterhin wurde auch jede einzelne für den jeweiligen Mischungsversuch verwendete Tablette mit der Ramanspektroskopie (10 s Messzeit, 22 cm Sondenabstand) vermessen, und die Diprophyllinmenge mit Hilfe des entwickelten Modells bestimmt. Dadurch konnte man die für die jeweiligen Mischungsversuche theoretisch zu erwartenden Diprophyllinmengen abschätzen. Für die Mischungsversuche wurden jeweils 105 Messungen durchgeführt, die der Anzahl der auf der Drehscheibe in der Nut befindlichen Tablettenanzahl entsprachen. Um die benötigte Messzeit abschätzen zu können, wurde die Messpräzision in Abhängigkeit von der Messzeit und der aufgetragenen Menge an Diprophyllin überprüft. Dafür wurde eine Tablette der Charge B und C jeweils 30 mal hintereinander mit einer Messzeit von 500 ms, 250 ms und 150 ms vermessen (Tabelle 6-18). Anhand der Standardabweichungen erkennt man, dass bei

einer Verkürzung der Messzeit auf 150 ms die Streuung der Messergebnisse stark ansteigt. Dennoch ist die Messpräzision, ausgedrückt in der relativen Standardabweichung auch bei einer Messzeit von 150 ms noch unter den geforderten 10% (vgl. Kapitel 3.1.4.6), wobei sich aufgrund des statistischen Fehlers (vgl. Kapitel 3.1.4.6.3) mit sinkender aufgetragener Diprophyllinmenge die Messpräzision verschlechtert.

Tabelle 6-18: Ermittelte Diprophyllinmenge in Abhängigkeit von der Messzeit (n=30) (vgl. Kapitel 3.6.2)

Messzeit [ms]	Charge B			Charge C		
	Mw [mg]	Stabw [mg]	VK [%]	Mw [mg]	Stabw [mg]	VK [%]
500	6,61	0,15	2,24	3,13	0,09	3,03
250	6,64	0,14	2,09	3,29	0,13	4,03
150	6,48	0,24	3,64	3,35	0,23	6,87

Anhand der PCA (Abbildung 6-10) erkennt man, dass die 1. Hauptkomponente zwischen den Tabletten der Chargen B und C unterscheidet, was man auf die unterschiedliche Diprophyllinmenge zurückführen kann (vgl. Abbildung 6-11).

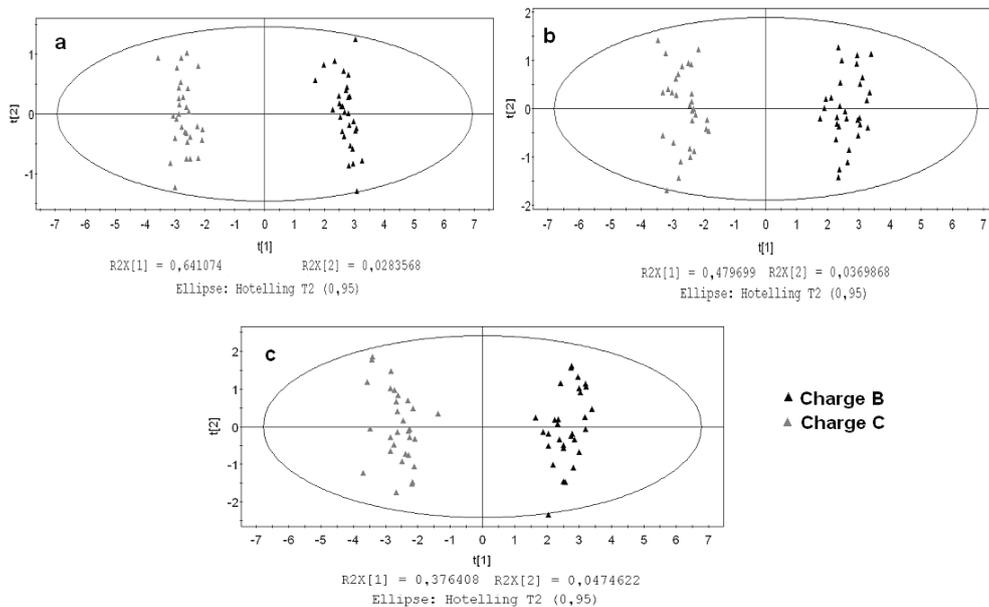


Abbildung 6-10: Score Plot der für die Ermittlung der Messpräzision durchgeführten Messungen (n=30; (a) 500 ms; (b) 250 ms, (c) 150 ms (vgl. Kapitel 3.6.2)

Abbildung 6-11 zeigt den Loadingplot der 1. Hauptkomponente der für die Ermittlung der Messpräzision durchgeführten Messungen und bestätigt, dass der größte Teil der Varianz in den X-Daten der Diprophyllinmenge zugeordnet werden kann.

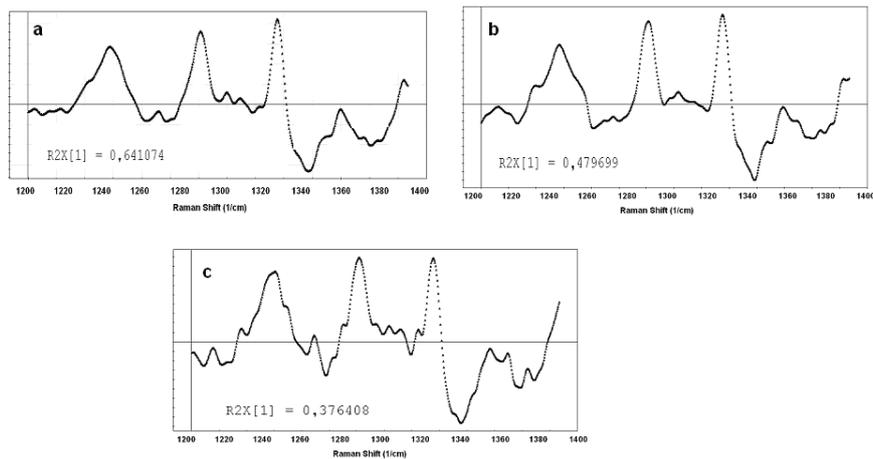


Abbildung 6-11: Loadingplot der 1. Hauptkomponente der zur Ermittlung der Messpräzision durchgeführten Messungen (n=30; (a) 500 ms (b) 250 ms (c) 150 ms) (vgl. Kapitel 3.6.2)

Mit kürzerer Messzeit verringert sich die in der 1. Hauptkomponente enthaltene Information der X-Daten von 64% (500 ms) auf 37% (150 ms), und das vom Diprophyllin erhaltene Ramansignal wird vermehrt von Rauschen überdeckt. Bei den Loadingplots der 500 ms und 250 ms Messungen erkennt man deutlich die Ähnlichkeit mit dem Ramanspektrum des Diprophyllins, während der Loadingplot der 150 ms vermehrt von Rauschen überdeckt wird. Dies zeigt, dass die Reduzierung der Messzeit auf 150 ms limitiert ist und nicht weiter reduziert werden sollte, um noch verlässliche Messergebnisse bzw. Vorhersagen der Diprophyllinmenge zu gewährleisten. Umgekehrt erhöht sich die in der 2. Hauptkomponente enthaltene Information der X-Daten von 2,8 % (500 ms) auf 4,7% (150 ms) mit Verkürzung der Messzeit.

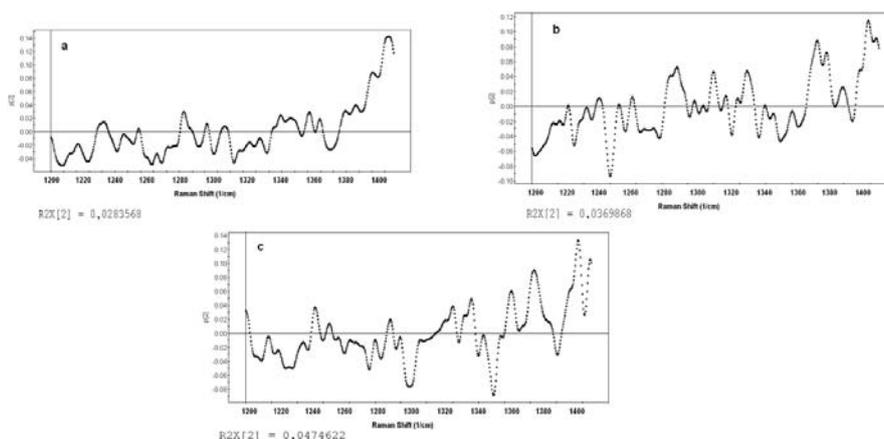


Abbildung 6-12: Loadingplot der 2. Hauptkomponente der für die Ermittlung der Messpräzision durchgeführten Messungen (n=30; (a) 500 ms (b) 250 ms (c) 150 ms) (vgl. Kapitel 3.6.2)

Anhand der Loadingplots (Abbildung 6-12) kann man keine Ähnlichkeit mit dem Ramanspektrum einer Komponente der Sprühformulierung oder des Tablettenkerns erkennen, wodurch nicht erklärt werden kann, was neben der Diprophyllinmenge noch zu den Veränderungen in den Spektren beiträgt.

6.6.3 Mit dem Programm R berechnete theoretisch vorhergesagte Wirkstoffmenge

6.6.3.1 Einleitung

Die Berechnung der theoretisch ermittelten aufgetragenen Wirkstoffmenge in Abhängigkeit von der Messzeit der Ramansonde, Drehgeschwindigkeit der Drehscheibe und Anordnung der jeweiligen Tabletten der verwendeten Chargen erfolgte mit dem Programm R.

6.6.3.2 Programm R

R ist ein frei verfügbares Software-Paket für Statistical Computing zum statistischen Rechnen und Erstellen von Graphiken. Es ist die Open Source Implementierung der Sprache S und kann aus dem Internet unter der Adresse <http://cran.r-project.org> frei herunter geladen werden.

6.6.3.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm R. Die für die Berechnung benötigte Programmierung lautete:

```
#1. Konstruktion des Vektors
x<-function(d1,sd1,d2,sd2,a){ #d1=1.Dosis; d2=2.Dosis; a=Abstand(z.B. 2,4,8 o.ä.)
y<-numeric(2*a)

for(i in 1:a){
y[i]<-runif(1,min=-2*sd1,max=2*sd1)+d1
y[i+a]<-runif(1,min=-2*sd2,max=2*sd2)+d2
}
z<-rep(y,104)
erg<-c(d1,z[1:104])
erg
}

#2. Auswertung

T<-function(d1,sd1,d2,sd2,a,m,w){ # m=gemessene Tabletten; w=Wartezeit
z<-rep(x(d1,sd1,d2,sd2,a),1000)
y<-numeric(105)
for(i in 1:105){
y[i]<-mean(z[(1+(i-1)*w):(m+(i-1)*w)])
}
y
}

#Beispiel T(2.7,0.5,7.7,0.8,1,2,80)
```

Es wurde zunächst ein Vektor konstruiert (x), um das Messergebnis (aufgetragene Diprophyllinmenge/Tablette) theoretisch zu berechnen. Als Grundlage dienten die Vorüberlegungen mit der Drehscheibe, in denen in Abhängigkeit von der Anordnung der Tabletten, Messzeit der Ramansonde und der Drehgeschwindigkeit der Drehscheibe, die Anzahl der erfassten Tabletten pro Messzyklus theoretisch berechnet wurden. Folgende Parameter gehen in die Berechnung mit ein:

- d_1 = durchschnittliche aufgetragene Diprophyllinmenge der Charge B
- d_2 = durchschnittliche aufgetragene Diprophyllinmenge der Charge C
- sd_1 = Standardabweichung der aufgetragenen Diprophyllinmenge der Charge B
- sd_2 = Standardabweichung der aufgetragenen Diprophyllinmenge der Charge C
- a = Anzahl der aufeinanderfolgenden Tabletten der selben Charge
- m = Anzahl der erfassten Tabletten pro Messzyklus
- w = Anzahl der Tabletten, die die Ramansonde pro Messzyklus passieren

Die Standardabweichung sd_1 bzw. sd_2 berücksichtigt, dass sich die Tabletten einer Charge in ihrem Diprophyllingehalt unterscheiden. Weil bei den Versuchen in der Nut der Drehscheibe immer eine ungerade Anzahl an Tabletten platziert wurde (105 Tabletten), wurde zur Charge B eine zusätzliche Tablette addiert. Folglich wurden die Berechnungen mit 53 Tabletten der Charge B und 52 Tabletten der Charge C im Falle der alternierenden und getrennten Anordnung durchgeführt. Bei der blockweisen Anordnung, bei der jeweils 16 Tabletten einer Charge aufeinander folgten, wurden zur Charge B neun zusätzliche Tabletten addiert. Dadurch wurden die Berechnungen analog der Versuchsdurchführung so ausgeführt, dass am Start zuerst 25 Tabletten der Charge B aufeinander folgten und dann jeweils immer 16 Tabletten einer Charge im Wechsel.

Die theoretische Berechnung wird im Folgenden anhand der Mischung der Charge B (7,7 mg dph = d_1) mit Charge C (2,7 mg dph = d_2) in der getrennten Anordnung, einer Messzeit von 150 ms und der Drehgeschwindigkeit von 0,34 m/s erläutert. Für die Berechnung wird angenommen: $x_i = d_1 + e_i$ für $i \leq 53$ und $d_2 + e_i$ für $i > 53$, wobei e_i unabhängige Fehler sind, die für $i \leq 53$ auf dem Intervall $[-2 \cdot sd_1$ bis $+2 \cdot sd_1]$ und für $i > 53$ auf dem Intervall $[-2 \cdot sd_2$ bis $+2 \cdot sd_2]$ gleichverteilt sind. Dies bedeutet, dass für die theoretische Berechnung x_1 bis x_{53} der Diprophyllinmenge d_1 + auf $[-2 \cdot sd_1$ bis $+2 \cdot sd_1]$ gleichverteilte Fehler und x_{54} bis x_{105} der Diprophyllinmenge d_2 + auf $[-2 \cdot sd_2$ bis $+2 \cdot sd_2]$ gleichverteilte Fehler entsprechen. Weiterhin basiert die Berechnung der theoretischen Vorhersage der ersten Messung auf der Mittelung von x_1 bis x_6 , dann werden x_7 bis x_{74} nicht erfasst und schließlich x_{75} bis x_{80} wieder vermessen usw.

6.7 Modellentwicklung zur inline Verfolgung beim Coating mit einem funktionellem Polymer

6.7.1 Zusammensetzung der Filmrezepturen und deren Herstellung

Als Retardüberzug wurde die 30% wässrige Polymerdispersion Kollicoat SR 30 D (BASF, Ludwigshafen, Deutschland) verwendet, die hauptsächlich aus Polyvinylacetat (27%) besteht. Die Zusammensetzung der verwendeten Rezeptur orientierte sich an veröffentlichten Rezepturen [127] und hatte folgende Zusammensetzung:

Tabelle 6-19: Zusammensetzung der wässrigen Filmdispersion

	Einwaage [g]	Anteil[%]	Feststoffanteil [%]
Kollicoat SR 30 D	734,0	42,85	55,56
Triacetin	22,0	1,28	5,53
Kollicoat IR	79,0	4,61	20,02
Kollidon 30	8,5	0,50	2,12
TiO ₂	8,5	0,50	2,12
Talkum	58,0	3,39	14,65
Entionisiertes Wasser	803,0	46,88	--
Gesamt	1713,0	100	100

Die wässrige Filmrezeptur hatte einen Feststoffgehalt von 23,13%, wobei der Anteil an Polyvinylacetat 11,57% betrug. Das gut wasserlösliche Kollicoat IR (Polyvinylalkohol-Polyethylenglykol Pfropfcopolymer) wurde als Porenbildner verwendet, um eine entsprechende Freisetzungsgeschwindigkeit zu erreichen (100% in 24 Stunden). Bezogen auf das Polyvinylacetat betrug der Anteil des Porenbildners 36%.

Zur Herstellung der Filmrezeptur wurde das Kollicoat IR in ca. 1/2 der Wassermenge gelöst bis eine klare gelbliche Lösung entstand. In einem weiteren Ansatz wurden das TiO₂ und das Talkum in ca. 1/4 der Wassermenge suspendiert und mit einem Ultraturrax 5 min homogenisiert. Anschließend wurde das zuvor in der restlichen Wassermenge gelöste Kollidon 30, das als Suspensionsstabilisator dient, in die Suspension mit einem Flügelrührer eingearbeitet. Zu der abgewogenen Kollicoat SR 30 D Polymerdispersion wurden die Kollicoat IR Lösung und die entsprechende Menge (10% bezogen auf das Polyvinylacetat) an Triacetin (Weichmacher) unter Rühren mit dem Flügelrührer zugegeben. Zum Schluss wurde die wässrige Suspension (Talkum, TiO₂ und Kollidon 30) eingearbeitet.

Anhand der Oberfläche der Tabletten wurde der Anteil an Polyvinylacetat berechnet, um einen theoretischen Auftrag von 8 mg/cm² zu erreichen. Für die am Institut hergestellten Diprophyllintabletten (vgl. Tabelle 6-4) wurde mit Hilfe des Tablettendurchmessers (d_p), der Steghöhe (s) und der Kalottenhöhe (h_K) eine Tablettenoberfläche ($A_{\text{Tabl.}}$) von 157,7 mm² berechnet [119]. Die Berechnungsgrundlage basierte auf der Summe der Mantelfläche eines Zylinders und zweier Kugelsegmente (vgl. Abbildung 6-13 und Gl. 6-31).

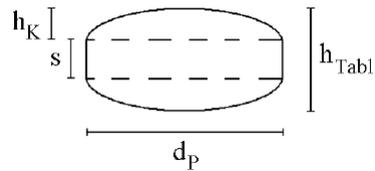


Abbildung 6-13: Abmessungen einer bikonvexen runden Tablette [nach [119]]

$$A_{\text{Tabl.}} = 2\pi \cdot \left(\frac{1}{2} d_p \cdot s + \left(\frac{d_p}{2} \right)^2 + h_K^2 \right) \quad \text{Gl. 6-31}$$

Den erforderlichen Polymerauftrag in Prozent für eine Beschichtung von 1 mg Polymertrockensubstanz pro cm² erhält man, indem man die Tablettenoberfläche (157,7 mm²) durch die Tablettenmasse (201,5 mg) dividiert. Dies ergibt einen Wert von 0,783% für die vorliegende Arbeit. Damit ist für einen Polymerauftrag von 8 mg/cm² ein prozentualer Polymerauftrag pro Kilogramm Tabletten von 6,26% notwendig, dass bei einer Charge von 3,5 kg Tabletten 220 g Polymertrockensubstanz bzw 734 g Kollicoat SR 30 D entspricht (vgl. Tabelle 6-19) [128].

6.7.2 Eigenschaften der verwendeten Tabletten

Für die Versuche wurden die am Institut hergestellten Diprophyllintabletten [119] verwendet. Für die Zusammensetzung und Eigenschaften der Tabletten vgl. Kapitel 6.2.2.

6.7.3 Prozessparameter beim Coaten

Es wurden zwei 3,5 kg Chargen (Versuch A und B) im BFC 5 Laborcoater (L.B. Bohle, Ennigerloh, Deutschland) gecoatet. Vor den Coatingversuchen wurden die Tabletten jeweils 5 min bei einer geringen Trommeldrehzahl von 5 UpM entstaubt. Unterstützend wurde die Zerstäuberluft der Düsen genutzt, wobei für den Zerstäuberdruck (1,1 bar) und den Formierdruck (1,25 bar) die Druckeinstellungen analog zum Sprühprozess gewählt wurden. Es wurde eine Sprühflüssigkeitsmenge von 1,71 kg mit einer Sprührate von 6 g/min versprüht, wobei der Abstand der Düsen zum Tablettenbett jeweils 10 cm betrug. Die Prozessparameter sind in Tabelle 6-20 aufgeführt:

Tabelle 6-20: Eingestellte Prozessparameter beim BFC 5

Prozessparameter	Erwärmen	Sprühen	Trocknen	Abkühlen
Trommeldrehzahl [UpM]	5	22	22	5
Zuluftvolumen [Nm ³ /h]	120	150	150	120
Zerstäuberdruck [bar]	-	1,1	-	-
Formierdruck [bar]	-	1,25	-	-
Ablufttemperatur [°C]	45	38-43	50	30
Zulufttemperatur [°C]	55	50-55	50	25

Während des gesamten Coatingprozesses wurde mit Hilfe der Ramanspektroskopie inline gemessen (vgl. Kapitel 6.7.5)

6.7.4 Modellerstellung

6.7.4.1 Probenziehung

Es wurden zwei Coatingversuche (Versuch A und B) durchgeführt. Für die Modellerstellung wurden während des Prozesses zu bestimmten Coatingzeiten Proben gezogen, um eine repräsentative Probenauswahl zu erhalten, die den gesamten Prozessverlauf abdeckt. Dabei wurde der Probensatz von Versuch A zur Modellerstellung und der Versuch B zur Überprüfung des Modells verwendet.

Beim Probenzug wurden jeweils die Nummer des Spektrums der entsprechenden Coatingzeit, das Gewicht der gezogenen Probe und die bis dahin versprühte Sprühflüssigkeitsmenge notiert.

Tabelle 6-21: Probenzug von Versuch A im BFC 5 beim Coating mit der Kollicoat SR 30 D Formulierung (vgl. Kapitel 3.7.2)

Probe	Spektrum	Coatingzeit (min)	Sprühflüssigkeitsmenge (kg)	Theoretischer Polymerauftrag (mg/cm ²)	Probengewicht (g)
1	71	37	0,220	1	20,5
2	131	73	0,440	2	21,8
3	202	143	0,860	4	23,6
4	306	215	1,290	6	24,7
5	360	253	1,500	7	25,8
6	410	287	1,714	8	35,6

Tabelle 6-22: Probenzug von Versuch B im BFC 5 beim Coating mit der Kollicoat SR 30 D Formulierung (vgl. Kapitel 3.7.2)

Probe	Spektrum	Coatingzeit (min)	Sprühflüssigkeitsmenge (kg)	Theoretischer Polymerauftrag (mg/cm ²)	Probengewicht (g)
1	73	38	0,223	1	22,7
2	131	73	0,440	2	22,8
3	202	143	0,860	4	21,3
4	306	215	1,290	6	22,3
5	360	253	1,520	7	25,6
6	410	287	1,714	8	32,6

Die resultierenden Ramanspektren der vermessenen Proben wurden anschließend jeweils mit der durch die Freisetzung (vgl. Kapitel 6.7.4.3) bestimmten mittleren Auflösungszeit (min) bzw. mit der durch die Terahertz-Spektroskopie (vgl. Kapitel 6.7.4.4) ermittelten Coatingdicke (μm) mittels PLS korreliert. Dabei wurde immer der Wellenzahlbereich 1750-1810 cm^{-1} ausgewertet. Um die Modellerstellung zu verbessern, erfolgte eine Datenvorbehandlung der aufgenommenen Spektren mittels Standard Normal Variate (SNV) Transformation und Mittenzentrierung (engl. Centering (CTR)). Die Modellerstellung und

Datenvorbehandlung wurden mit der Software Simca-P+ 11.5 Software (Umetrics AB, Umeå, Sweden) durchgeführt.

6.7.4.2 PAT – Methode Ramanspektroskopie

Die für die Modellerstellung gezogenen Tabletten wurden jeweils offline von beiden Seiten bei einem Sondenabstand von 22 cm mit einer Messzeit von 15 s gemessen. Anschließend wurden die beiden erhaltenen Ramanspektren der jeweiligen Tablette gemittelt und für die Modellerstellung verwendet. Für die Versuche wurde ein RXN2TM-Analyser System der Firma Kaiser Optical Systems (Ann Arbor, MI, USA), das mit einer P^hAT-Sonde ausgestattet ist, verwendet.

6.7.4.3 Referenzmethode Freisetzung

Die gecoateten Tabletten wurden in einer Battrührer Apparatur [105] freigesetzt. Die Tabletten wurden in 1000 ml entionisiertem Wasser bei einer Drehzahl von 100 UpM bei 37°C freigesetzt. Die freigesetzte Diprophyllinmenge wurde über ein UV/VIS Spektrometer (Lambda 2 UV/Vis Spektrometer, Bodenseewerk Perkin-Elmer GmbH, Düsseldorf, Deutschland) bestimmt. Zuvor wurde der Zusammenhang zwischen der gemessenen UV-Absorption und der Konzentration des Diprophyllins bestimmt (vgl. Kapitel 6.2.4.3). Aus jedem Versuch wurden 24 Tabletten über 24 Stunden (Proben der Coatingzeit 148 min bis 287 min) bzw. 12 Tabletten über 8 Stunden (Proben der Coatingzeit 73 min und 37 min) freigesetzt, wobei von jedem bei der gegebenen Coatingzeit gezogenen Probenzug jeweils 6 Tabletten freigesetzt wurden. Bei den entsprechenden Proben (Coatingzeit 148 min bis 287 min) wurden nach 24 Stunden die Tabletten im Glasgefäß mit dem Ultraturrax zerstört und erneut mit dem UV/Vis Spektrometer vermessen, um die enthaltene Diprophyllinmenge der jeweiligen Tablette zu bestimmen. Dieser jeweils ermittelte Wert wurde als der 100% Wert genommen. Die 12 Proben von der Coatingzeit 37 min und 73 min wurden nur über 8 Stunden freigesetzt, da der Coatingfilm vorher gerissen war und die Tablette sich damit vollständig aufgelöst hat. Zum Vergleich wurden auch 6 ungecoatete Diprophyllintabletten über 8 Stunden freigesetzt. Über die Gleichung 6-32 wurde die MDT berechnet, wobei c_∞ die Konzentration der Plateauphase entspricht.

$$MDT = \frac{\sum_{i=0}^{\infty} \left[(c_{i+1} - c_i) \cdot \left(\frac{t_{i+1} + t_i}{2} \right) \right]}{c_\infty} \quad \text{Gl. 6-32}$$

6.7.4.4 Referenzmethode Terahertz-Spektroskopie

6.7.4.4.1 Einleitung

Der Frequenzbereich der Terahertz (THz)-Strahlung reicht von 0,1 bis 10 THz ($\lambda = 30 \mu\text{m}$ bis 3 mm) und bildet im elektromagnetischen Spektrum die Grenze zwischen der Infrarot- und der Mikrowellenstrahlung. Damit zeichnet sich die THz-Strahlung durch eine gegenüber dem Infraroten vergleichsweise hohe Eindringtiefe aus und hat gegenüber der Mikrowelle eine bessere räumliche Auflösung von $< 1 \text{ mm}$. Im THz-Bereich liegen die Rotationsübergänge vieler Gasmoleküle, die Schwingungsübergänge von schwachen Bindungen (z. B. Wasserstoffbrücken- und van der Waals-Bindungen) und von Schwingungen größerer Atomgruppen in sehr komplexen Molekülen wie biologischen Makromolekülen. Dadurch ist eine Unterscheidung zwischen Isomeren, dem morphologischen Zustand kristalliner Substanzen oder auch, ob ein Racemat oder Enantiomer vorliegt, möglich. Man unterscheidet bei der Terahertz-Spektroskopie zwischen der TPS (Terahertz Pulsed Spectroscopy) und dem TPI (Terahertz Pulsed Imaging) [99,129]. Bei der TPS ist die Probe zwischen dem Terahertz-Impulsgeber und dem Terahertz-Empfänger platziert, und die Messung erfolgt in Transmission, wobei nur ein Punkt vermessen wird. Das dabei resultierende Spektrum ist das elektrische Feld des Terahertzsignals im Zeitbereich und wird über die Fourier-Transformation in ein Frequenzbereich-Spektrum umgewandelt, wodurch Informationen über die chemische Zusammensetzung der Probe und über Polymorphie und Kristallinität zugänglich werden. Im TPI erfolgt die Messung in Reflektion, und es wird nicht nur ein Punkt vermessen, sondern über die gesamte Oberfläche der Probe gescannt, wodurch man mehrere tausend Spektren für eine Probe erhält. Hier tritt der Terahertz-Impuls mit der Probe in Wechselwirkung und wird bei einer ausreichenden Änderung des Brechungsindex an der auftretenden Grenzfläche zum Terahertz-Empfänger zurückreflektiert. Die Zeitverzögerung des reflektierten Terahertz-Impulses hängt vom Brechungsindex und der Dicke des Materials ab, wodurch man übertragen auf unsere Arbeit die Coatingdicke kalkulieren kann.

6.7.4.4.2 Terahertz Pulsed Imaging

Um die Coatingdicke zu bestimmen, wurden die gecoateten Tabletten in Kooperation mit der Firma TeraView mit dem Gerät TPI imaga 200 (vgl. Abbildung 6-14) mit der Datenerfassungs- und Analysensoftware TPIScan und TPIView (TeraView LTD, Cambridge, UK) vermessen. In Abbildung 6-14 ist die Funktionsweise skizziert. Ein Femtosekundenlaser (800 nm) und ein THz-Sender und -Empfänger werden verwendet, um den THz-Impuls zu erzeugen und zu detektieren. Die zu vermessende Probe wird von einem Gummisauger am

Roboterarm gehalten, der die Probe vor den Sondenkopf des THz-Senders und –Empfängers bewegt, wodurch die Oberfläche der Probe vollständig abgetastet wird. Der THz-Impuls wird mit Hilfe eines Strahlenteilers in einen Pump- und einen Abtastpuls aufgeteilt. Der Pumpimpuls wird auf dem THz-Sender (photoleitenden Schalter aus Halbleitermaterial), an dem ein Gleichstromfeld mittels Goldelektroden vorgeschaltet ist, geleitet, wodurch freie Photoladungsträger entstehen. Durch die schnelle Änderung der Ladungsträgerdichte und der Beschleunigung der Ladungen im angelegten Gleichstromfeld entsteht eine elektromagnetische Strahlung, die den THz-Sender in Form eines spektral breitbandigen Pulses verlässt. Durch die kurze Pulsdauer (10^{-12} Sekundenbereich) wird eine Strahlung im Terahertz-Bereich erzeugt, die über einen Spiegel zur Probe geführt wird. Die dort reflektierte THz-Strahlung wird anschließend auf den THz-Empfänger (photoleitenden Detektor aus Halbleitermaterial) gerichtet und dort mit dem Abtastpuls überlagert. Beim THz-Empfänger ist kein Gleichstromfeld angelegt, und die durch den Abtastpuls erzeugten Photoladungen werden hier vom elektrischen Feld der THz-Strahlung zu den Antennenelektroden beschleunigt, wobei der dabei erzeugte Strom proportional zur Feldstärke des THz-Impulses ist. Mit Hilfe einer variablen optischen Verzögerungsstrecke kann der Abtastpuls im Zeitbereich die Form des THz-Impulses aufnehmen.

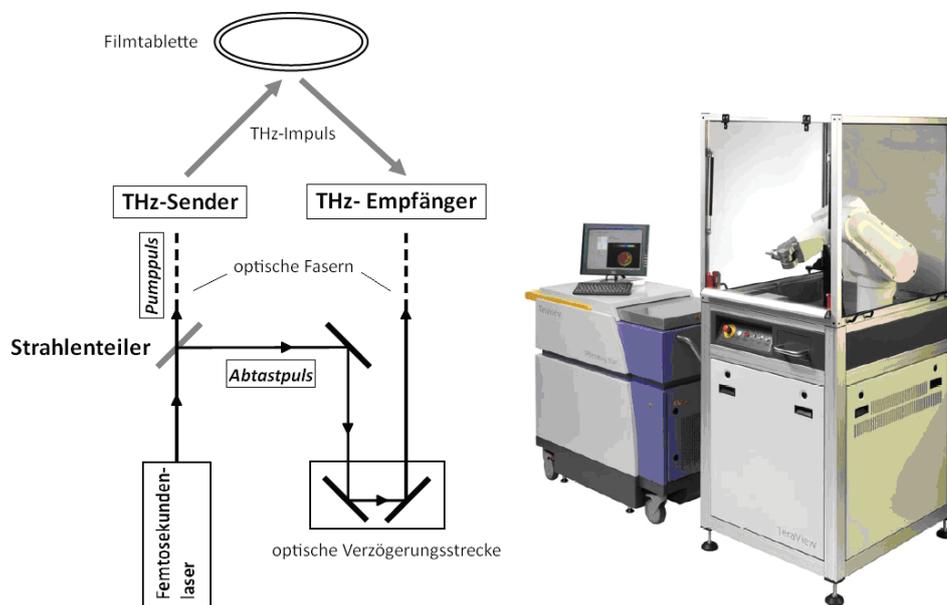


Abbildung 6-14: Schematischer Aufbau [nach [129]] und Foto des Gerätes TPI imaga 2000 (Foto: TeraView LTD, Cambridge, UK)

Für die Vermessung wurden die Tabletten in die Probenhalterung gelegt. Dieser hat 36 (6x6) Bohrungen und der Roboterarm wählt sich automatisch die jeweiligen Tabletten aus, wobei für jede einzelne Tablette zunächst die exakten Dimensionen mit einem Laser vermessen werden.

Die Geräteeinstellungen sind für dünne Coatings auf eine Eindringtiefe von 1 mm Zeitverzögerung (time delay) in Luft festgesetzt. Das heißt, dass die Delay-Line nur den Bereich abtastet. Die Wellenform, die man erhält, hat 512 Datenpunkte, wovon 256 vor dem Oberflächenpeak und 256 hinter dem Oberflächenpeak liegen.

Für Versuch A wurden insgesamt von 48 Tabletten die Coatingdicke [μm] bestimmt, wobei von jedem bei der gegebenen Coatingzeit gezogenen Probenzug jeweils 8 vermessen wurden. Von Versuch B wurden zur Überprüfung der Vorhersagegenauigkeit des erstellten Modells von 12 Tabletten die Coatingdicke bestimmt.

6.7.4.4.3 Elektrisches Feld des Terahertzsignals im Zeitbereich

Jedesmal, wenn eine Reflektion des THz-Impulses an einer Grenzfläche erfolgt, zeigt das elektrische Feld des Terahertzsignals einen Peak. Erfolgt an der Grenzfläche eine Änderung zum höheren Brechungsindex, resultiert daraus ein positiver Peak. Umgekehrt entsteht ein negativer Peak, wenn es zur Erniedrigung des Brechungsindex an der Grenzfläche kommt.

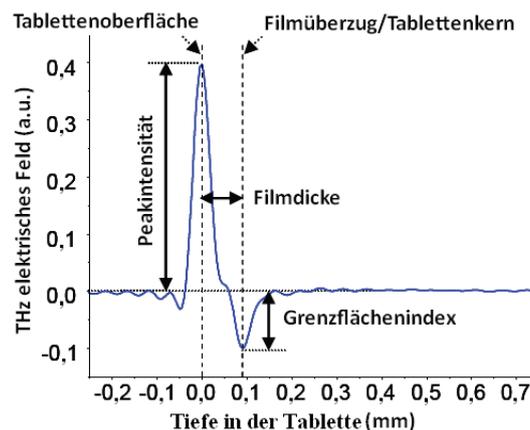


Abbildung 6-15: Typischer Verlauf des elektrischen Feldes des Terahertzsignals im Zeitbereich [nach[129]]

In Abbildung 6-15 weist der positive Peak auf die Reflektion an der Tablettenoberfläche hin, die bei der gecoateten Tablette der Grenzfläche Luft/Filmüberzug entspricht. Der kleinere negative zweite Peak resultiert aus der Reflektion der Grenzfläche Filmüberzug/Tablettenkern. Anhand der Zeitverzögerung zwischen dem Maximum des ersten und dem Minimum des zweiten Peaks kann die Filmdicke berechnet werden. Die Intensität des ersten Peaks (Grenzfläche Luft/Filmüberzug) hängt vom Brechungsindex des Filmüberzugs ab, die wiederum beeinflusst werden kann durch die Rauigkeit der Oberfläche, wodurch Informationen über die Glätte der Filmoberfläche zugänglich werden. Für den Grenzflächenindex (engl. interface index) wird die Reflektion des Filmüberzug/Tablettenkern-Übergangs mit der Referenz-Reflektion verglichen, wodurch Informationen über die Wechselwirkung Filmüberzug/Tablettenkern zugänglich werden. Als

Referenz dient dabei ein Metallspiegel, der eine optimale Reflektion liefert, womit die Reflektion von der Tablette verglichen wird. Dieses elektrische Feld des Terahertzsignals im Zeitbereich erhält man beim TPI für jeden Messpunkt, wodurch die Eigenschaften des Filmüberzuges der gesamten Tablettenoberfläche aufgezeichnet werden. Es kann eine Abbildung der Dicke des Filmüberzugs über die gesamte Tablette dargestellt werden, wodurch auch die Filmüberzugsgleichmäßigkeit untersucht werden kann.

6.7.5 Inline Messung

Es wurde ein Messintervall von 40 s gewählt, wobei die Messzeit 15 s betrug, die sich aufgrund des Dunkelstromabgleichs und der Cosmic-Ray Filterung auf 30 s verdoppelte. Für die Durchführung und Aufbau vgl. Kapitel 6.2.5.

7 Anhang

Tabelle 7-1: Ergebnisse für die Untersuchung der Wiederfindungsrate (n=3; Mw±Stabw)
(vgl. Kapitel 3.1.4.3)

Lösung	Diprophyllin [mg/500ml]	UV-Absorption [$\lambda=273$ nm]
P	7,8 ± 0,01	0,572 ± 0,001
K	18,1 ± 0,03	1,322 ± 0,003
A	12,8 ± 0,01	0,936 ± 0,001
B	3,9 ± 0,01	0,282 ± 0,001
C	8,9 ± 0,01	0,654 ± 0,001

Tabelle 7-2: Überprüfung der für die Leerwertmethode geforderten Varianzhomogenität (n=10)
(vgl. Kapitel 3.1.4.5)

	UV-Spektroskopie [UV-Absorption]		Ramanmethode [Diprophyllin [mg]]		
	Leerprobe	Analysenprobe	Leerprobe	1.Analysenprobe	2.Analysenprobe
Mw	0,0020	0,070	0,27	1,28	0,52
Stabw	0,0013	0,001	0,13	0,15	0,15
Varianz	0,0000017	0,0000006	0,0172	0,0219	0,0223

Tabelle 7-3: Ermittelter Diprophyllingehalt bzw. Diprophyllinmenge bei der Prüfung
auf Varianzhomogenität innerhalb des Arbeitsbereiches (n=10) (vgl Kapitel 3.1.4.7)

Probe	UV-Spektroskopie		Ramanmethode		
	1 mg/500ml	17,7 mg/500ml	Placebotablette	0,5 mg Dph	11 mg Dph
Mw	0,99	17,71	-0,02	0,52	11,17
Stabw	0,02	0,02	0,15	0,15	0,33
Varianz	0,0006	0,0004	0,024	0,022	0,108

Tabelle 7-4: Mit der UV-Spektroskopie ermittelte Diprophyllinmenge (mg) der bei den entsprechenden
Coatingzeitintervallen gezogenen Proben (n=9) (vgl. Kapitel 3.2.4.2)

Coatingzeit [min]	Versuch A			Versuch B		
	Mw [mg]	Stabw [mg]	Vgl. zum theor. Gehalt (%)	Mw [mg]	Stabw [mg]	Vgl. zum theor. Gehalt (%)
30	1,63	0,24	89,1	1,38	0,24	79,77
60	3,25	0,30	93,7	3,22	0,17	91,21
90	4,57	0,35	85,7	5,39	0,48	99,81
120	6,65	0,48	93,1	7,24	0,58	99,45
150	8,42	0,56	93,2	8,79	0,56	96,07
180	9,97	0,71	91,5	10,26	0,43	93,02
208	11,54	0,56	88,7	12,39	0,60	93,79

Tabelle 7-5: Massenzuwachs der bei den entsprechenden Coatingzeitintervallen gezogenen Proben (n=30)
(vgl. Kapitel 3.2.4.3)

Coatingzeit [min]	Versuch A		Versuch B	
	Mw [%]	Stabw [%]	Mw [%]	Stabw [%]
30	2,38	0,89	1,82	0,53
60	4,01	1,45	4,15	0,69
90	5,53	1,38	6,15	1,14
120	7,49	1,12	7,94	1,01
150	9,24	1,14	9,80	0,94
180	11,22	1,44	11,86	0,78
208	13,01	1,04	13,51	1,49

Tabelle 7-6: Ermittelte Diprophyllinmenge der bei den entsprechenden Coatingzeitintervallen gezogenen Proben (n=9) (vgl. Kapitel 3.2.5.2)

Coatingzeit [min]	Versuch C	
	Mw [mg]	Stabw [mg]
0	19,96	0,77
30	22,86	0,36
60	25,28	0,31
90	27,91	1,10
120	29,50	1,11
145	31,67	0,68

Tabelle 7-7: Mit der UV-Spektroskopie ermittelte Diprophyllinmenge (mg) der bei den entsprechenden Coatingzeitintervallen gezogenen Proben (n=9) (Vgl. Kapitel 3.2.5.3)

Coatingzeit [min]	Versuch D		Versuch E	
	Mw [mg]	Stabw [mg]	Mw [mg]	Stabw [mg]
0	20,86	0,34	20,85	0,14
30	21,05	0,19	21,25	0,14
60	21,41	0,23	21,44	0,35
90	21,74	0,26	21,52	0,26
120	21,90	0,21	21,81	0,27
155	21,97	0,45	21,94	0,19
180	22,32	0,22	22,35	0,16

Tabelle 7-8: Massenzuwachs der bei den entsprechenden Coatingzeitintervallen gezogenen Proben (n=30) (vgl. Kapitel 3.2.5.4)

Coatingzeit [min]	Versuch F		Versuch G	
	Mw [%]	Stabw [%]	Mw [%]	Stabw [%]
30	1,09	0,80	0,92	1,09
60	1,74	0,77	2,17	1,74
90	2,96	0,96	3,01	2,96
120	3,64	0,92	4,03	3,64
150	4,86	0,99	4,85	4,86
190	5,96	1,01	5,98	5,96

Tabelle 7-9: Coatingdicke (μm) ermittelt durch die Ramanspektroskopie und die Terahertzspektroskopie des Probensatzes des Versuchs A (Coatingzeit 37 min, 73 min und 148 min) (vgl. Kapitel 3.7.5)

Coatingzeit		37 min			73 min			148 min		
Probe	Seite	Coatingdicke [μm]			Coatingdicke [μm]			Coatingdicke [μm]		
		Raman	THz		Raman	THz		Raman	THz	
			Mw	Stabw		Mw	Stabw		Mw	Stabw
1	a	47,49	49,60	5,44	40,70	50,66	3,30	93,87	77,98	3,76
	b	42,52	46,80	5,86	42,64	51,26	3,33	69,34	72,82	7,44
2	a	44,95	44,11	6,05	49,21	51,93	2,62	79,54	76,77	5,26
	b	40,50	42,36	6,15	57,31	53,44	9,64	69,38	71,49	7,52
3	a	31,60	43,75	5,27	59,71	51,66	2,97	76,44	79,96	2,47
	b	30,92	43,42	5,72	62,50	53,87	2,96	82,68	81,35	2,59
4	a	40,35	44,37	5,81	51,25	51,91	5,68	75,29	78,32	3,08
	b	47,64	45,18	5,07	50,08	50,49	2,90	68,19	76,51	4,56
5	a	53,35	46,11	4,58	51,82	49,54	10,98	88,05	80,36	3,97
	b	54,34	45,05	5,72	55,20	50,80	9,89	73,76	74,68	7,16
6	a	55,49	51,43	4,21	50,40	52,18	3,35	75,29	75,47	6,29
	b	60,22	52,27	4,09	45,73	48,87	2,82	76,23	78,42	3,54

Tabelle 7-10: Coatingdicke (μm) ermittelt durch die Ramanspektroskopie und die Terahertzspektroskopie des Probensatzes des Versuchs A (Coatingzeit 220 min, 258 min und 287 min) (vgl. Kapitel 3.7.5)

Coatingzeit		220 min			258 min			287 min		
		Coatingdicke [μm]			Coatingdicke [μm]			Coatingdicke [μm]		
Probe	Seite	Raman	THz		Raman	THz		Raman	THz	
			Mw	Stabw		Mw	Stabw		Mw	Stabw
1	a	116,06	108,49	9,80	120,17	123,91	9,80	139,46	149,30	6,63
	b	100,94	108,33	10,05	136,07	127,21	10,05	135,66	140,58	6,07
2	a	112,69	104,60	8,75	125,20	118,92	8,75	140,75	141,97	4,26
	b	105,66	91,65	10,06	132,63	122,06	10,06	122,21	129,15	9,88
3	a	115,51	109,21	8,22	105,89	114,55	8,22	131,31	120,49	9,16
	b	120,77	109,24	9,98	122,24	120,14	9,98	133,01	129,61	9,34
4	a	104,51	108,61	5,15	117,62	109,97	5,15	139,71	139,87	4,53
	b	104,57	108,27	3,68	117,25	108,93	3,68	135,99	134,32	6,98
5	a	102,04	114,61	3,48	135,05	140,65	3,48	141,37	142,30	5,38
	b	100,00	112,93	6,03	146,31	156,88	6,03	134,54	149,54	7,22
6	a	87,88	87,22	9,93	128,68	123,00	9,93	129,04	127,54	9,10
	b	99,43	96,33	9,79	116,37	120,65	9,79	123,16	124,85	9,32

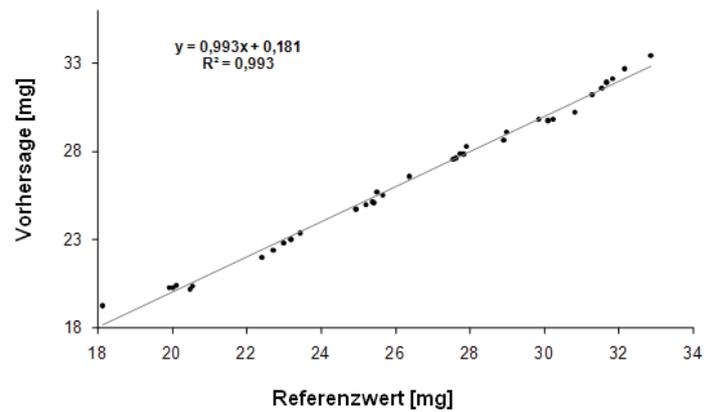


Abbildung 7-1: Erstelltes PLS-Modell (Versuch C; n=36) (vgl. Kapitel 3.2.5.2)

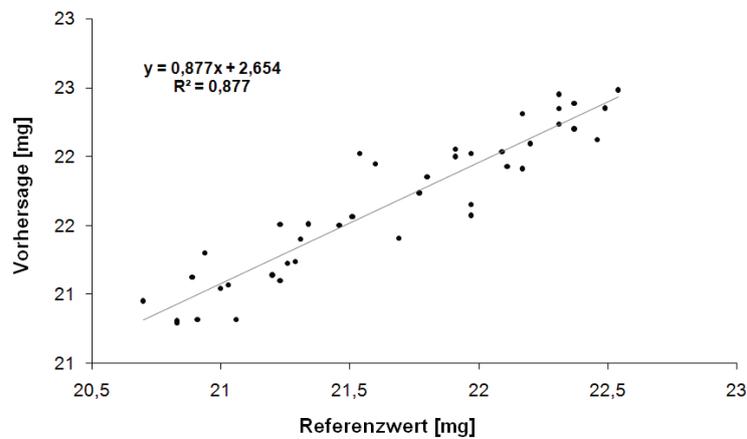


Abbildung 7-2: Erstelltes PLS-Modell (Versuch D; n=42) (vgl. Kapitel 3.2.5.3)

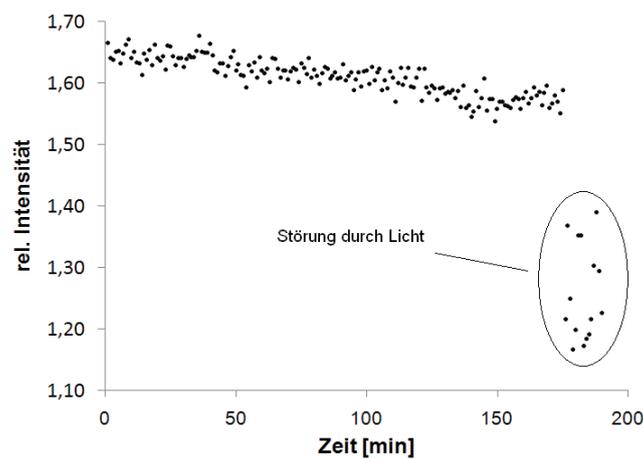


Abbildung 7-3: Intensität des Peaks 1285 cm^{-1} in Abhängigkeit von der Coatingzeit (Vgl. Kapitel 3.2.5.4)

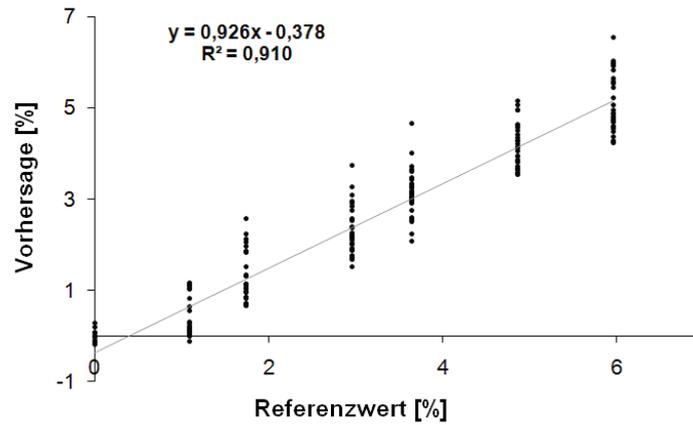


Abbildung 7-4: Erstelltes PLS-Modell (Versuch F; n=210) (vgl. Kapitel 3.2.5.4)

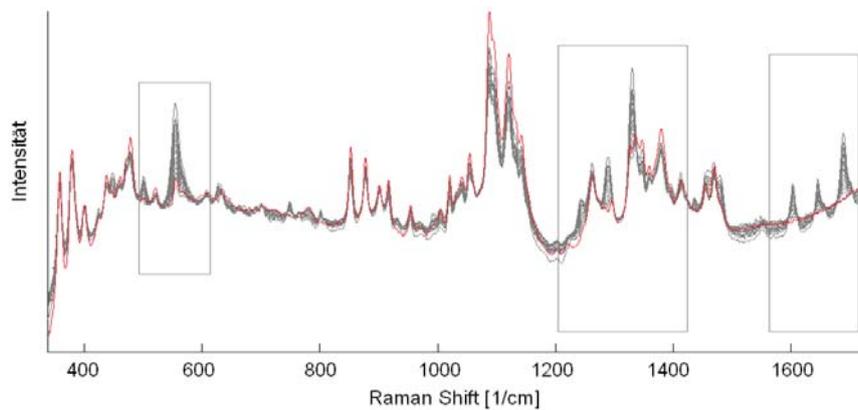


Abbildung 7-5: Intensität in Abhängigkeit von der Coatingzeit im Wellenzahlbereich 350-1750 cm^{-1} (vgl. Kapitel 3.4.3.2.1)

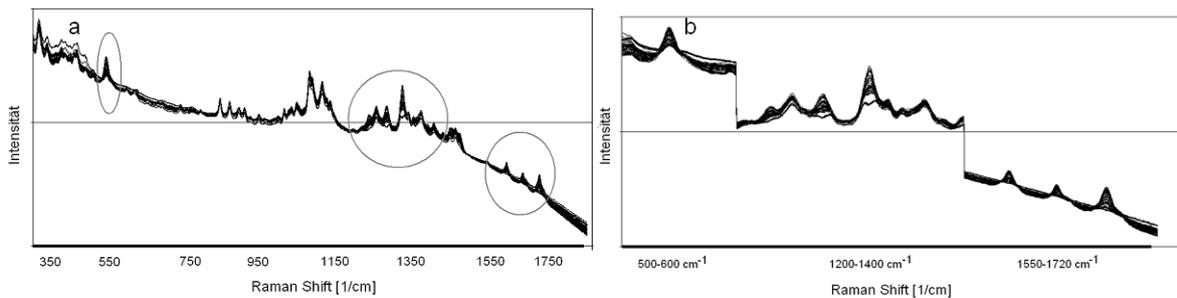


Abbildung 7-6: Intensität in Abhängigkeit von der Coatingzeit (a) im Wellenzahlbereich 350-1750 cm^{-1} bzw. für die zur Modellerstellung verwendeten drei für das Diprophyllin charakteristischen Wellenzahlbereiche (vgl. Kapitel 3.4.3.2)

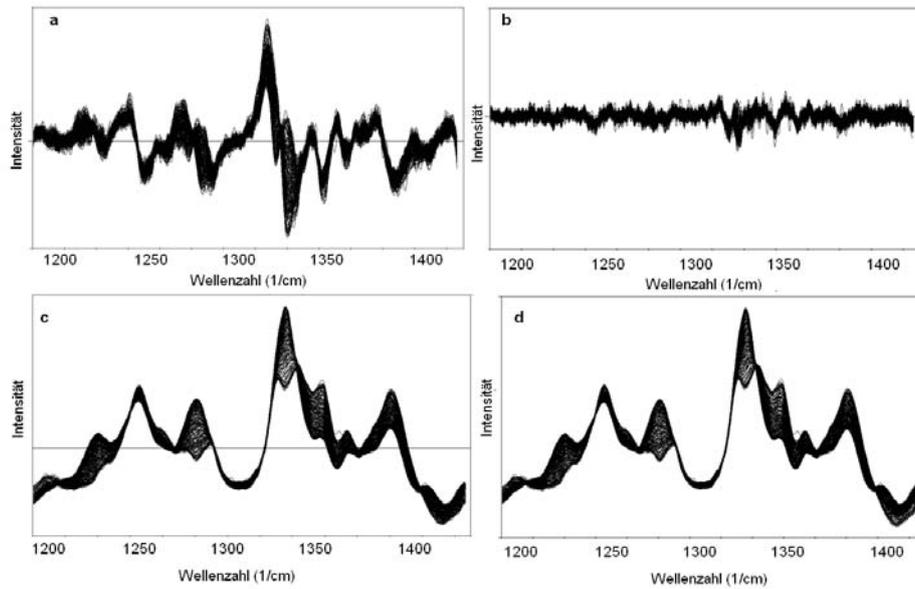


Abbildung 7-7: Anhand der inline Messung erhaltene Ramanspektren in Abhängigkeit von der Datenvorbehandlung ; (a) 1. Ableitung, (b) 2. Ableitung, (c) SNV und (d) MSC (vgl. Kapitel 3.4.3.2.2)

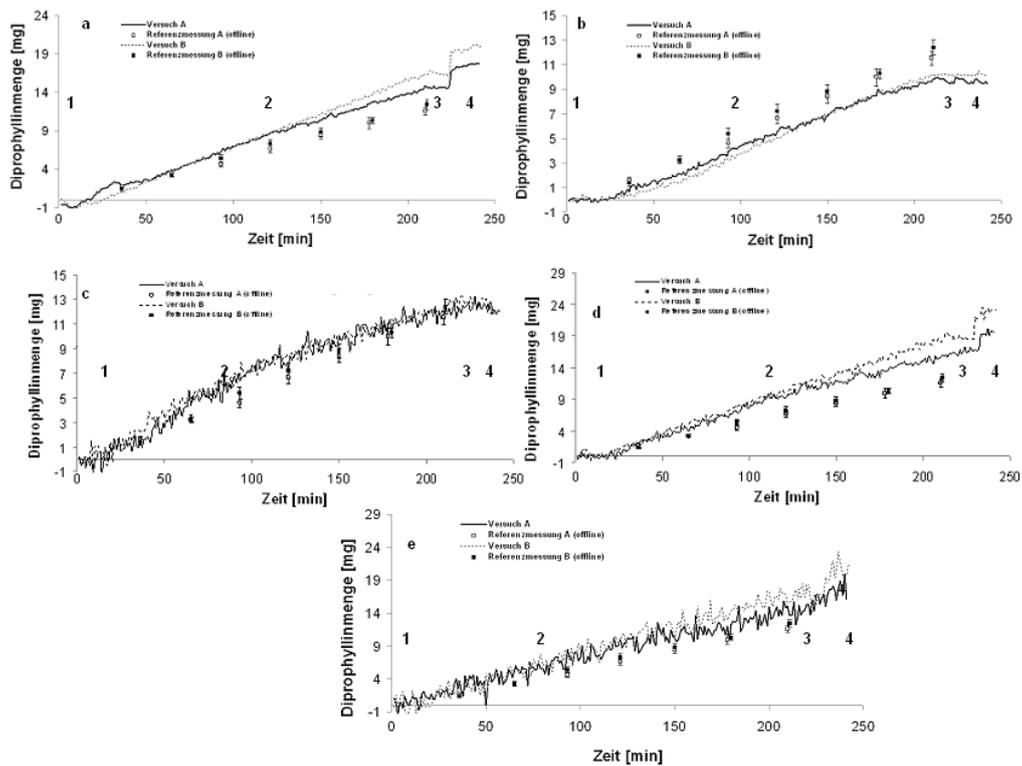


Abbildung 7-8: Vorhersage der aufgetragenen Diprophyllinmenge (mg) anhand der inline Messung in Abhängigkeit von der Datenvorbehandlung ($500-600\text{ cm}^{-1}$); (a) ohne Vorbehandlung, (b) SNV, (c) MSC, (d) 1. Ableitung, (e) 2. Ableitung; Vergleich mit UV-Referenzwert ($n=9$; $M_w \pm \text{Stabw}$); Prozessabschnitte 1: Aufwärmphase, 2: Coatingphase, 3: Trocknungsphase, 4: Abkühlphase (vgl. Kapitel 3.4.3.2.3)

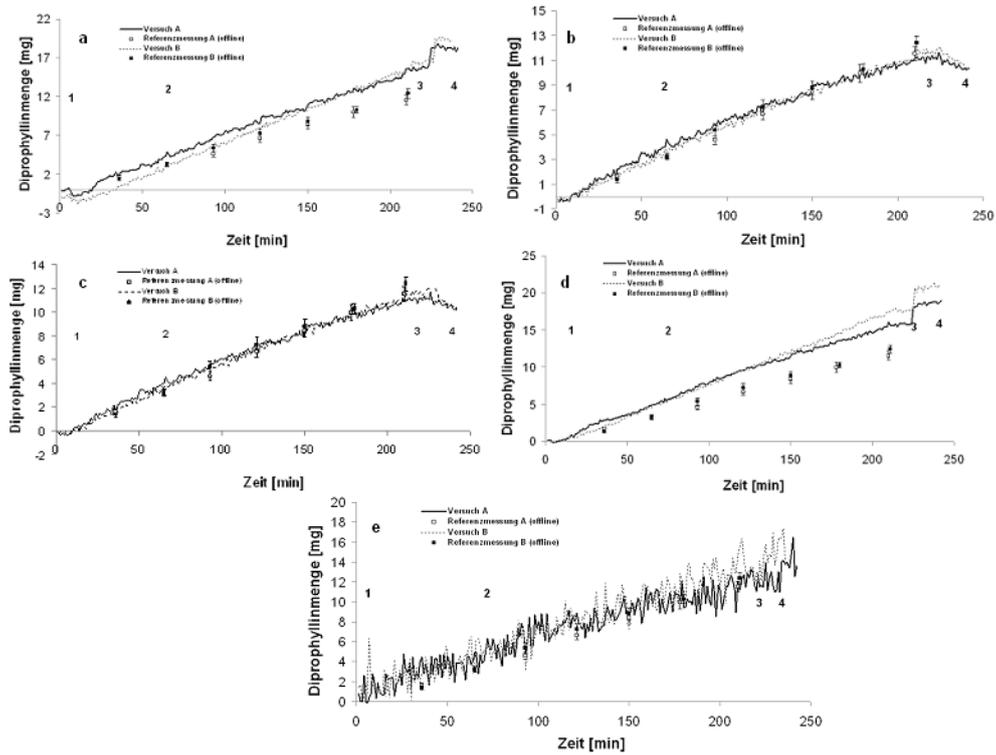


Abbildung 7-9: Vorhersage der aufgetragenen Diprophyllinmenge (mg) anhand der inline Messung in Abhängigkeit von der Datenvorbehandlung ($1550-1720\text{ cm}^{-1}$); (a) ohne Vorbehandlung, (b) SNV, (c) MSC, (d) 1. Ableitung, (e) 2. Ableitung; Vergleich mit UV-Referenzwert ($n=9; Mw \pm \text{Stabw}$); Prozessabschnitte 1: Aufwärmphase, 2: Coatingphase, 3: Trocknungsphase, 4: Abkühlphase (vgl. Kapitel 3.4.3.2.4)

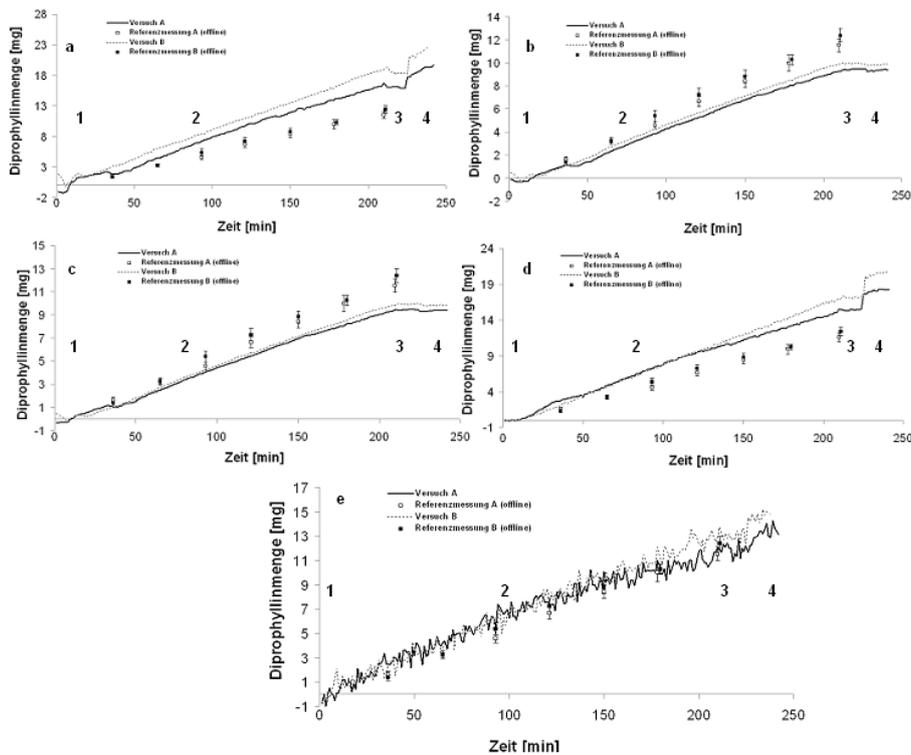


Abbildung 7-10: Vorhersage der aufgetragenen Diprophyllinmenge (mg) anhand der inline Messung in Abhängigkeit von der Datenvorbehandlung ($350-1800\text{ cm}^{-1}$); (a) ohne Vorbehandlung, (b) SNV, (c) MSC, (d) 1. Ableitung, (e) 2. Ableitung; Vergleich mit UV-Referenzwert ($n=9; Mw \pm \text{Stabw}$); Prozessabschnitte 1: Aufwärmphase, 2: Coatingphase, 3: Trocknungsphase, 4: Abkühlphase (vgl. Kapitel 3.4.3.2.5)

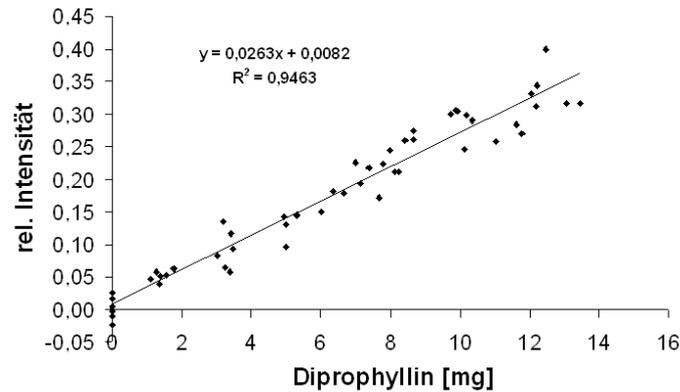


Abbildung 7-11: Mit Hilfe von Cyclohexan als externer Standard erstellte univariate Regression (vgl. Kapitel 3.4.3.4 und 6.4.2.3)

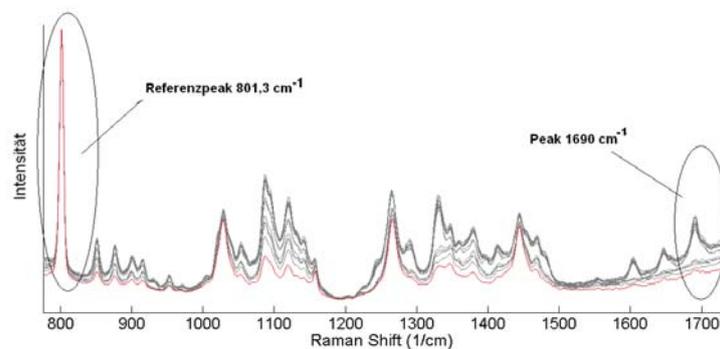


Abbildung 7-12: Auf den Referenzpeak des externen Standards Cyclohexan normiertes Ramanspektrum des Datensatzes der Kalibrierung b (n=52) im Wellenzahlbereich 750-1750 cm^{-1} (vgl. Kapitel 3.4.3.4)

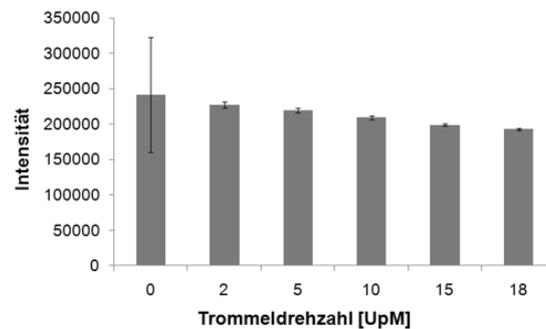


Abbildung 7-13: Intensität von der Bande 1325 cm^{-1} (Vb) in Abhängigkeit von der Trommeldrehzahl (n=7; $M_w \pm \text{Stabw}$) (vgl. Kapitel 3.5.2)

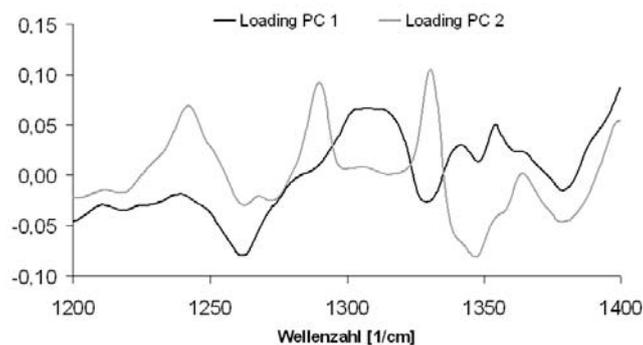


Abbildung 7-14: Loadingplot der 1 und 2 Hauptkomponente (vgl. Kapitel 3.5.3)

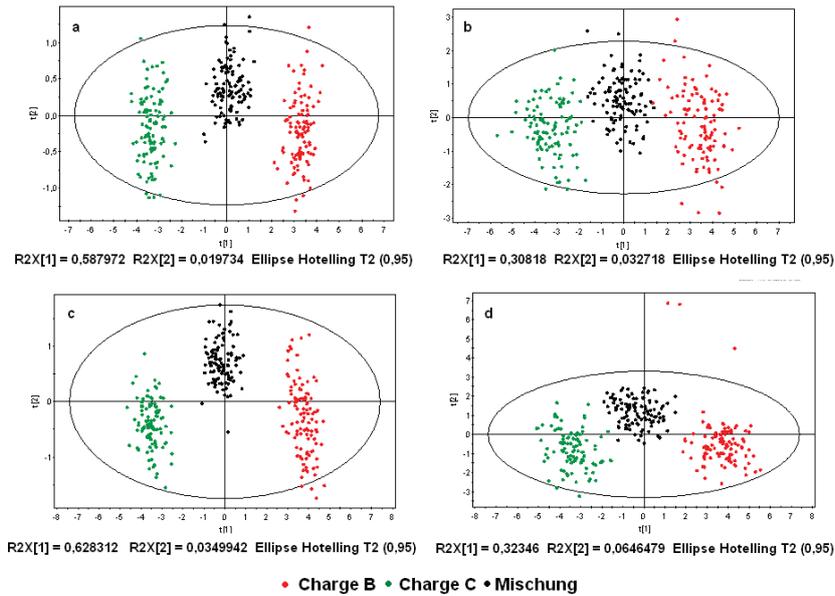


Abbildung 7-15: PCA der Messungen auf der Drehscheibe der reinen Chargen B und C und deren Mischung (alternierende Anordnung; $n=105$; $v=0,34$ m/s (a) 500 ms (b) 150 ms; $v=0,1$ m/s, (c) 500 ms (d) 150 ms)(vgl. Kapitel 3.6.2.2)

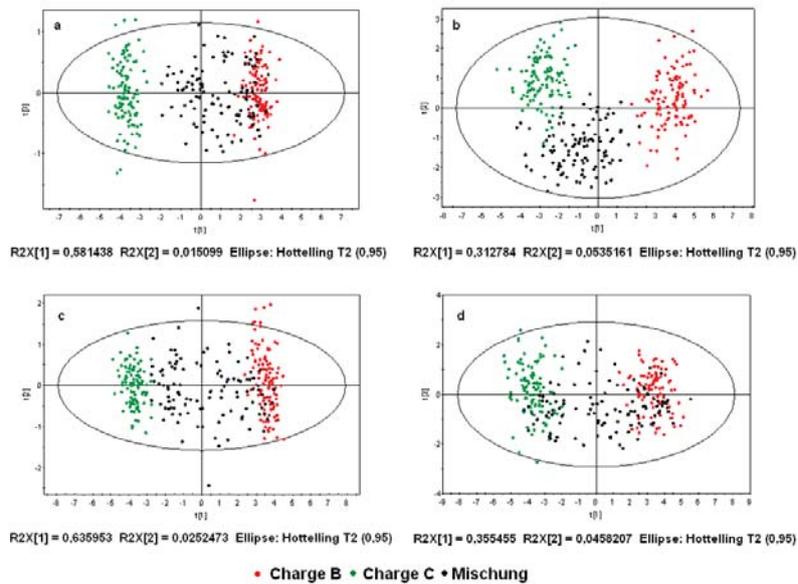


Abbildung 7-16: PCA der Messungen auf der Drehscheibe der reinen Chargen B und C und deren Mischung (blockweise Anordnung; $n=105$; $v=0,34$ m/s (a) 500 ms, (b) 150 ms; $v=0,1$ m/s (c) 500 ms, (d) 150 ms) (vgl. Kapitel 3.6.2.2)

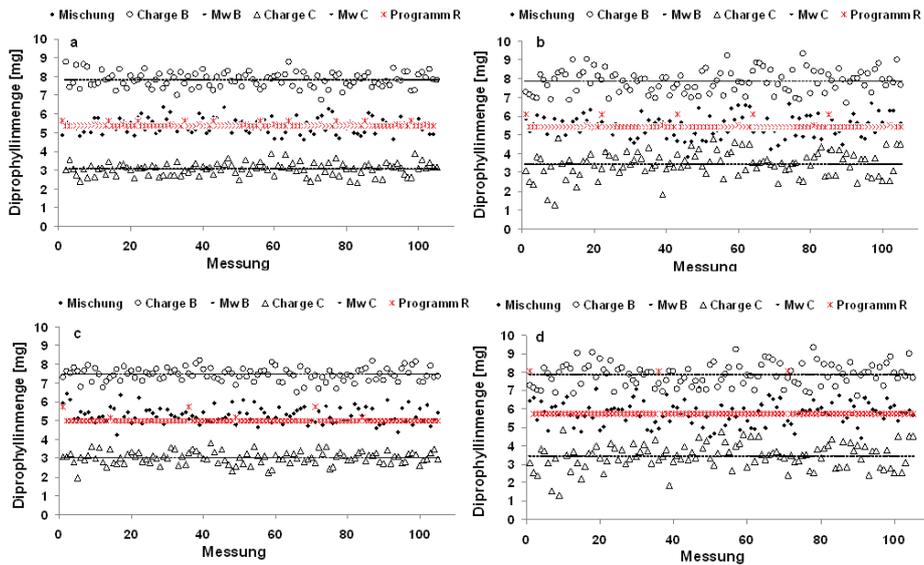


Abbildung 7-17: Vergleich durch die Messung mit der anhand Programm R berechneten Diprophyllinmenge der Mischung (alternierende Anordnung) in Abhängigkeit von der Messzeit und der Kreisgeschwindigkeit ($n=105$; $v=0,34$ m/s, (a) 500 ms und (b) 150ms; $v=0,1$ m/s, (c) 500 ms und (d) 150ms) (vgl. Kapitel 3.6.2.4)

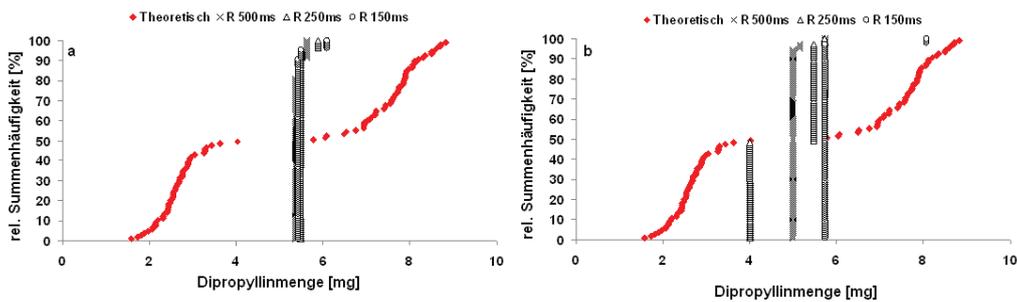


Abbildung 7-18: rel. Summenhäufigkeit der anhand Programm R vorhergesagten und der theoretischen Diprophyllinmenge der Mischung (alternierende Anordnung) bei einer Kreisgeschwindigkeit von (a) 0,34 m/s und (b) 0,1 m/s (vgl. Kapitel 3.6.2.4)

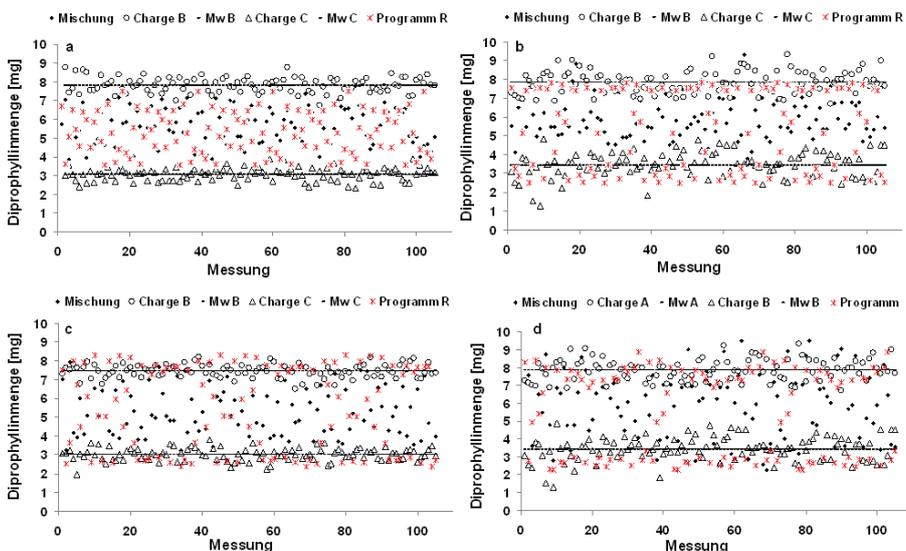


Abbildung 7-19: Vergleich durch die Messung mit der anhand Programm R berechneten Diprophyllinmenge der Mischung (blockweise Anordnung) in Abhängigkeit von der Messzeit und der Kreisgeschwindigkeit ($n=105$; $v=0,34$ m/s, (a) 500 ms und (b) 150ms; $v=0,1$ m/s, (c) 500 ms und (d) 150ms) (vgl. Kapitel 3.6.2.4)

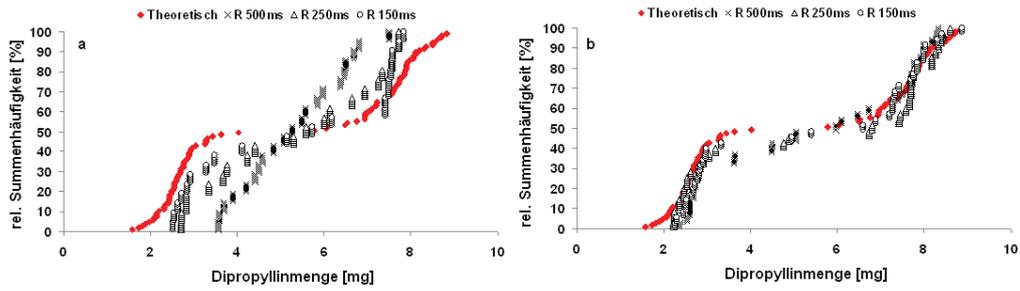


Abbildung 7-20: rel. Summenhäufigkeit der anhand Programm R vorhergesagten und der theoretischen Dipropylhllmenge der Mischung (blockweise Anordnung) bei einer Kreisgeschwindigkeit von (a) 0,34 m/s und (b) 0,1 m/s (vgl. Kapitel 3.6.2.4)

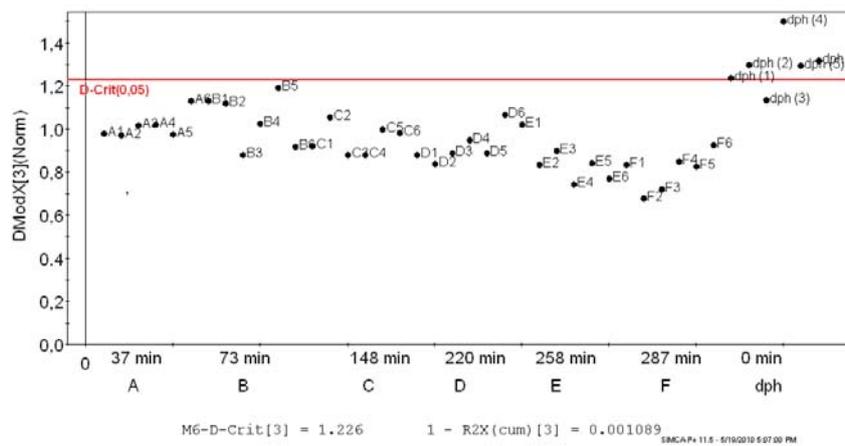


Abbildung 7-21: DModX-Diagramm des Kalibriersets vom Modell zur Bestimmung der Coatingdicke ($\alpha=0,05$) (vgl. Kapitel 3.7.4)

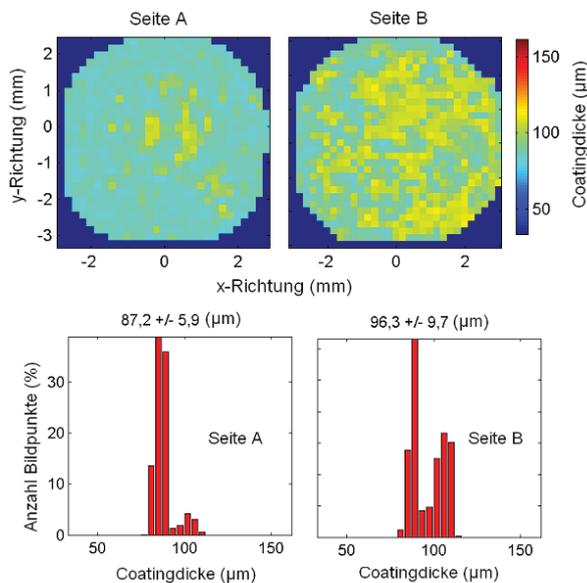


Abbildung 7-22: Ergebnisse der mit Hilfe der Terahertzspektroskopie vermessenen Tabletten nach einer Coatingzeit von 220 min ((oben) Falschfarbenbilder; (unten) jeweilige Schichtdickenverteilung ($Mw \pm Stabw$))(Vgl. Kapitel 3.7.5)

8 Bezugsquellennachweis

Substanz	Handelsname	Bezugsquelle
Diprophyllin	Diprophyllin	BASF AG, Ludwigshafen,
Cyclohexan		Grüssing GmbH, Filsum
Talkum		Erbslöh GmbH, Krefeld
Triacetin		Riedel-de-Haen, Seelze
Titaniumdioxid		Degussa, Darmstad
Croscarmellose	Kollidon CL-SF	BASF AG, Ludwigshafen
α - Laktose Monohydrat	Tablettose 80	Molkerei Meggle Wasserburg GmbH Co. KG, Wasserburg,
Mikrokristalline Cellulose	Avicel PH-101	FMC International, Little Island Cork, Irland
Mikrokristalline Cellulose	Avicel PH-102	FMC International, Little Island Cork, Irland
Hydroxypropylmethylcellulose	Walocel [®] HM5 PA2910	Wolff Cellulosics, Walsrode
Magnesiumstearat	Magnesiumstearat Welding Hamburg	Welding Hamburg GmbH
Polyethylenglycol 1500		Clariant GmbH, Sulzbach,
Povidon K30	Kollidon 30	BASF AG, Ludwigshafen
Pfropfcopolymer von Polyvinylalkohol-Polyethylenglykol	Kollicoat IR	BASF AG, Ludwigshafen
Polyvinylacetat 27%, Kollidon 30 2,7%, Natriumlaurylsulfat 0,3%, Wasser ad 100%	Kollicoat SR 30 D	BASF AG, Ludwigshafen

9 Literaturverzeichnis

- [1] J. Workman Jr., M. Koch, and D. Veltkamp, Process analytical chemistry, *Analytical Chemistry*, 79 (2007) 4345-4364.
- [2] K. R. Beebe, W. W. Blaser, R. A. Bredeweg, J. P. Chauvel Jr., R. S. Harner, M. LaPack, A. Leugers, D. P. Martin, L. G. Wright, and E. D. Yalvac, Process analytical chemistry, *Analytical Chemistry*, 65 (1993) 199R-216R.
- [3] J. Tenhunen, K. Sjöholm, K. Pietilä, and S. Home, Determination of fermentable sugars and nitrogenous compounds in wort by near- and mid-infrared spectroscopy, *The Journal of the Institute of Brewing & Distilling*, 100 (1994) 11-15.
- [4] H. Huang, H. Yu, H. Xu, and Y. Ying, Near infrared spectroscopy for on/in-line monitoring of quality in foods and beverages: A review, *Journal of Food Engineering*, 87 (2008) 303-313.
- [5] Food and Drug Administration (FDA), Guidance for industry: PAT - A framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing and quality assurance, (www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070305.pdf), (2004).
- [6] G. Dünnebier and H. Tups, FDA PAT Initiative - Eine Anwendersicht zu technischen Möglichkeiten und aktueller industrieller Umsetzungen, *Chemie Ingenieur Technik*, 79 (2007) 2019-2028.
- [7] J. Rantanen, Process analytical application of Raman spectroscopy, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 59 (2007) 171-177.
- [8] K. R. Morris, S. L. Nail, G. E. Peck, S. R. Byrn, U. J. Griesser, J. G. Stowell, S.-J. Hwang, and K. Park, Advances in pharmaceutical materials and processing, *Pharmaceutical Science & Technology Today*, 1 (1998) 235-245.
- [9] O. Svensson, M. Josefson, and F. W. Langkilde, Reaction monitoring using Raman spectroscopy and chemometrics, *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 49 (1999) 49-66.
- [10] J. Bauer, S. Spanton, R. Henry, J. Quick, W. Dziki, W. Porter, and J. Morris, Ritonavir: An extraordinary example of conformational polymorphism, *Pharmaceutical Research*, 18 (2001) 859-866.
- [11] C. Saal, Quantification of polymorphic forms by Raman spectroscopy, *American Pharmaceutical Review*, 9 (3) (2006) 76-81.
- [12] C. J. Strachan, D. Pratiwi, K. C. Gorden, and T. Rades, Quantitative analysis of polymorphic mixtures of carbamazepine by Raman spectroscopy and principal components analysis, *Journal of Raman Spectroscopy*, 35 (2004) 347-352.

-
- [13] F. LaPlant and X. Zhang, Quantitation of polymorphs in drug product by Raman spectroscopy, *American Pharmaceutical Review*, 8 (5) (2005) 88-95.
- [14] G. Stefanic, S. Music, and A. Gajovic, Structural and microstructural changes in monoclinic ZrO₂ during the ball-milling with stainless steel assembly, *Materials Research Bulletin*, 41 (2006) 764-777.
- [15] G. J. Vergote, T. R. De Beer, C. Vervaet, J. P. Remon, W. R. Baeyens, N. Diericx, and F. Verpoort, In-line monitoring of a pharmaceutical blending process using FT-Raman spectroscopy, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 21 (2004) 479-485.
- [16] D. S. Hausman, R. T. Cambron, and A. Sakr, Application of Raman spectroscopy for on-line monitoring of low dose blend uniformity, *International Journal of Pharmaceutics*, 298 (2005) 80-90.
- [17] A. S. El-Hagrasy, F. D'Amico, and J. K. Drennen, III, A process analytical technology approach to near-infrared process control of pharmaceutical powder blending. Part I: D-optimal design for characterization of powder mixing and preliminary spectral data evaluation, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 95 (2006) 392-406.
- [18] A. S. El-Hagrasy, M. Delgado-Lopez, and J. K. Drennen, III, A process analytical technology approach to near-infrared process control of pharmaceutical powder blending. Part II: Qualitative near-infrared models for prediction of blend homogeneity, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 95 (2006) 407-421.
- [19] A. S. El-Hagrasy and J. K. Drennen, III, A process analytical technology approach to near-infrared process control of pharmaceutical powder blending. Part III: Quantitative near-infrared calibration for prediction of blend homogeneity and characterization of powder mixing kinetics, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 95 (2006) 422-434.
- [20] A. S. El-Hagrasy, S. Y. Chang, and S. Kiang, Evaluation of risk and benefit in the implementation of near-infrared spectroscopy for monitoring of lubricant mixing, *Pharmaceutical Development and Technology*, 11 (2006) 303-312.
- [21] H. Wikström, P. J. Marsac, and L. S. Taylor, In-line monitoring of hydrate formation during wet granulation using Raman spectroscopy, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 94 (2005) 209-219.
- [22] G. M. Walker, S. E. J. Bell, K. Greene, D. S. Jones, and G. P. Andrews, Characterisation of fluidised bed granulation processes using in-situ Raman spectroscopy, *Chemical Engineering Science*, 64 (2009) 91-98.
- [23] P. Frake, D. Greenhalgh, S. M. Grierson, J. M. Hempenstall, and D. R. Rudd, Process control and end-point determination of a fluid bed granulation by application of near infra-red spectroscopy, *International Journal of Pharmaceutics*, 151 (1997) 75-80.
- [24] S. Watano, H. Takashima, Y. Sato, T. Yasutomo, and K. Miyanami, Measurement of moisture content by IR sensor in fluidized bed granulation. Effects of operating variables on the relationship between granule moisture content and absorbance of IR spectra, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 44 (1996) 1267-1269.

- [25] J. Rantanen, S. la Leh, P. Rämetsä, J.-P. Mannermaa, and J. Yliruusi, On-line monitoring of moisture content in an instrumented fluidized bed granulator with a multi-channel moisture sensor, *Powder Technology*, 99 (1998) 163-170.
- [26] J. Rantanen, O. Antikainen, J.-P. Mannermaa, and J. Yliruusi, Use of the near-infrared reflectance method for measurement of moisture content during granulation, *Pharmaceutical Development and Technology*, 5 (2000) 209-217.
- [27] J. Rantanen, E. Räsänen, J. Tenhunen, M. Käsäkoski, J.-P. Mannermaa, and J. Yliruusi, In-line moisture measurement during granulation with a four-wavelength near infrared sensor: An evaluation of particle size and binder effects, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50 (2000) 271-276.
- [28] P. L. D. Wildfong, A.-S. Samy, J. Corfa, G. E. Peck, and K. R. Morris, Accelerated fluid bed drying using NIR monitoring and phenomenological modeling: Method assessment and formulation suitability, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 91 (2001) 631-639.
- [29] T. R. M. De Beer, P. Vercruyssen, A. Burggraef, T. Quinten, J. Ouyang, X. Zhang, C. Vervaet, J. P. Remon, and W. R. G. Baeyens, In-line and real-time process monitoring of freeze drying process using Raman and NIR spectroscopy as complementary process analytical technology (PAT) tools, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 98 (2009) 3430-3445.
- [30] R. L. Green, G. Thureau, N. C. Pixley, A. Mateos, R. A. Reed, and J. P. Higgins, In-line monitoring of moisture content in fluid bed dryers using near-IR spectroscopy with consideration of sampling effects on method accuracy, *Analytical Chemistry*, 77 (2005) 4515-4522.
- [31] S. C. Harris and D. S. Walker, Quantitative real-time monitoring of dryer effluent using fiber optic near-infrared spectroscopy, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 89 (2000) 1180-1186.
- [32] C. Buschmüller, W. Wiedey, C. Döscher, J. Dressler, and J. Breitkreutz, In-line monitoring of granule moisture in fluidized-bed dryers using microwave resonance technology, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 69 (2008) 380-387.
- [33] C. Bodson, E. Rozet, E. Ziemons, B. Evrard, P. Hubert, and L. Delattre, Validation of manufacturing process of diltiazem HCl tablets by NIR spectrophotometry (NIRS), *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 45 (2007) 356-361.
- [34] W. Bonawi-Tan and J. A. S. Williams, Online quality control with Raman spectroscopy in pharmaceutical tablet manufacturing, *Journal of Manufacturing Systems*, 24 (2004) 299-308.
- [35] T. Okumura and M. Otsuka, Evaluation of the microcrystallinity of a drug substance, indomethacin, in a pharmaceutical model tablet by chemometric FT-Raman spectroscopy, *Pharmaceutical Research*, 22 (2005) 1350-1357.
- [36] R. Szostak and S. Mazurek, FT-Raman quantitative determination of ambroxol in tablets, *Journal of Molecular Structure*, 704 (2004) 229-233.

- [37] S. Mazurek and R. Szostak, Quantitative determination of captopril and prednisolone in tablets by FT-Raman spectroscopy, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 40 (2006) 1225-1230.
- [38] K. M. Morisseau and C. T. Rhodes, Near-infrared spectroscopy as a nondestructive alternative to conventional tablet hardness testing, *Pharmaceutical Research*, 14 (1997) 108-111.
- [39] S. Romero-Torres, J. D. Perez-Ramos, K. R. Morris, and E. R. Grant, Raman spectroscopic measurement of tablet-to-tablet coating variability, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 38 (2005) 270-274.
- [40] S. Romero-Torres, J. D. Perez-Ramos, K. R. Morris, and E. R. Grant, Raman spectroscopy for tablet coating thickness quantification and coating characterization in the presence of strong fluorescent interference, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 41 (2006) 811-819.
- [41] A. S. El-Hagrasy, S.-Y. Chang, D. Desai, and S. Kiang, Application of Raman spectroscopy for quantitative in-line monitoring of tablet coating, *American Pharmaceutical Review*, 9 (1) (2006) 40-45.
- [42] A. S. El-Hagrasy, S.-Y. Chang, D. Desai, and S. Kiang, Raman spectroscopy for the determination of coating uniformity of tablets: Assessment of product quality and coating pan mixing efficiency during scale-up, *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 1 (2006) 37-42.
- [43] J. D. Kirsch and J. K. Drennen, Determination of film-coated tablet parameters by near-infrared spectroscopy, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 13 (1995) 1273-1281.
- [44] M. Andersson, M. Josefson, F. W. Langkilde, and K.-G. Wahlund, Monitoring of a film coating process for tablets using near infrared reflectance spectrometry, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 20 (1999) 27-37.
- [45] M. Andersson, S. Folestad, J. Gottfries, M. O. Johansson, M. Josefson, and K.-G. Wahlund, Quantitative analysis of film coating in a fluidized bed process by in-line NIR spectrometry and multivariate batch calibration, *Analytical Chemistry*, 72 (2000) 2099-2108.
- [46] J. D. Pérez-Ramos, W. P. Findlay, G. Peck, and K. R. Morris, Quantitative analysis of film coating in a pan coater based on in-line sensor measurements, *AAPS PharmSciTech*, 6 (2005) E127-E136.
- [47] B. R. Buchanan, M. A. Baxter, T.-S. Chen, X.-Z. Qin, and P. A. Robinson, Use of near-infrared spectroscopy to evaluate an active in a film coated tablet, *Pharmaceutical Research*, 13 (1996) 616-621.
- [48] T. Sovany, K. Nikowitz, G. Regdon Jr., P. Kasa Jr., and K. Pintye-Hodi, Raman spectroscopic investigation of film thickness, *Polymer Testing*, 28 (2009) 770-772.

- [49] L. Ho, R. Müller, M. Römer, K. C. Gordon, J. Heinämäki, P. Kleinebudde, M. Pepper, T. Rades, Y. Shen, C. J. Strachan, P. F. Taday, and J. A. Zeitler, Analysis of sustained-release tablet film coats using Terahertz pulsed imaging, *Journal of Controlled Release*, 119 (2007) 253-261.
- [50] L. Ho, R. Müller, K. C. Gordon, P. Kleinebudde, M. Pepper, T. Rades, Y. Shen, P. F. Taday, and J. A. Zeitler, Monitoring the film coating unit operation and predicting drug dissolution using Terahertz pulsed imaging, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 98 (2009) 4866-4876.
- [51] J. F. Kauffman, M. Dellibovi, and C. R. Cunningham, Raman spectroscopy of coated pharmaceutical tablets and physical models for multivariate calibration to tablet coating thickness, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 43 (2007) 39-48.
- [52] T. Herkert, H. Prinz, and K.-A. Kovar, One hundred percent online identity check of pharmaceutical products by near-infrared spectroscopy on the packaging line, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 51 (2001) 9-16.
- [53] C. Wang, T. J. Vickers, and C. K. Mann, Direct assay and shelf-life monitoring of aspirin tablets using Raman spectroscopy, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 16 (1997) 87-94.
- [54] J. Rantanen, H. Wikström, R. Turner, and L. S. Taylor, Use of in-line near-infrared spectroscopy in combination with chemometrics for improved understanding of pharmaceutical processes, *Analytical Chemistry*, 77 (2005) 556-563.
- [55] A. Gupta, G. E. Peck, R. W. Miller, and K. R. Morris, Real-time near-infrared monitoring of content uniformity, moisture content, compact density, tensile strength, and Young's modulus of roller compacted powder blends, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 94 (2005) 1589-1597.
- [56] D. S. Hausman, R. T. Cambron, and A. Sakr, Application of on-line Raman spectroscopy for characterizing relationships between drug hydration state and tablet physical stability, *International Journal of Pharmaceutics*, 299 (2005) 19-33.
- [57] T. Vankeirsbilck, A. Vercauteren, W. Baeyens, G. Van der Weken, F. Verpoort, G. Vergote, and J. P. Remon, Applications of Raman spectroscopy in pharmaceutical analysis, *trends in analytical chemistry*, 21 (2002) 869-877.
- [58] G. Fini, Applications of Raman spectroscopy to pharmacy, *Journal of Raman Spectroscopy*, 35 (2004) 335-337.
- [59] J. Kim, J. Noh, H. Chung, Y.-A. Woo, M. S. Kemper, and Y. Lee, Direct, non-destructive quantitative measurement of an active pharmaceutical ingredient in an intact capsule formulation using Raman spectroscopy, *Analytica Chimica Acta*, 598 (2007) 280-285.
- [60] S. Romero-Torres, H. Wikstrom, E. R. Grant, and L. S. Taylor, Monitoring of mannitol phase behavior during freeze-drying using non-invasive Raman spectroscopy, PDA. *Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 61 (2007) 131-145.

- [61] M. Kim, H. Chung, Y. Woo, and M. S. Kemper, A new non-invasive, quantitative Raman technique for the determination of an active ingredient in pharmaceutical liquids by direct measurement through a plastic bottle, *Analytica Chimica Acta*, 587 (2007) 200-207.
- [62] M. Kim, H. Chung, Y. Woo, and M. Kemper, New reliable Raman collection system using the wide area illumination (WAI) scheme combined with the synchronous intensity correction standard for the analysis of pharmaceutical tablets, *Analytica Chimica Acta*, 579 (2006) 209-216.
- [63] S. Sasic, *Pharmaceutical applications of Raman spectroscopy*, John Wiley and Sons Inc., New Jersey 2008.
- [64] R. Szostak and S. Mazurek, Quantitative determination of acetylsalicylic acid and acetaminophen in tablets by FT-Raman spectroscopy, *The Analyst*, 127 (2002) 144-148.
- [65] T. R. De Beer, W. R. Baeyens, A. Vermeire, D. Broes, J. P. Remon, and C. Vervaet, Raman spectroscopic method for the determination of medroxyprogesterone acetate in a pharmaceutical suspension: validation of quantifying abilities, uncertainty assessment and comparison with the high performance liquid chromatography reference method, *Analytica Chimica Acta*, 589 (2007) 192-199.
- [66] T. R. M. De Beer, C. Bodson, B. Dejaegher, B. Walczak, P. Vercruyssen, A. Burggraef, A. Lemos, L. Delattre, Y. Vander Heyden, J. P. Remon, C. Vervaet, and W. R. G. Baeyens, Raman spectroscopy as a process analytical technology (PAT) tool for the in-line monitoring and understanding of a powder blending process, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 48 (2008) 772-779.
- [67] T. R. De Beer, W. R. Baeyens, J. Ouyang, C. Vervaet, and J. P. Remon, Raman spectroscopy as a process analytical technology tool for the understanding and the quantitative in-line monitoring of the homogenization process of a pharmaceutical suspension, *Analyst*, 131 (2006) 1137-1144.
- [68] C. J. Strachan, T. Rades, K. C. Gordon, and J. Rantanen, Raman spectroscopy for quantitative analysis of pharmaceutical solids, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 59 (2007) 179-192.
- [69] S. M. Mehrens and U. J. Kale, A unique statistical approach for differentiating the Raman spectra of pharmaceutical polymorphs, *American Pharmaceutical Review*, 9 (2) (2006) 1-5.
- [70] J. A. Zeitler, Y. Shen, C. Baker, P. F. Taday, M. Pepper, and T. Rades, Analysis of coating structures and interfaces in solid oral dosage forms by three dimensional Terahertz pulsed imaging, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 96 (2007) 330-340.
- [71] L. Ho, J. A. Zeitler, T. Rades, K. C. Gordon, J. Rantanen, and C. J. Strachan, Terahertz applications for the analysis of solid dosage forms, *Pharmaceutical Technology Europe*, 11 (2006) 27-33.
- [72] J. A. Zeitler, P. F. Taday, D. A. Newham, M. Pepper, K. C. Gordon, and T. Rades, Terahertz pulsed spectroscopy and imaging in the pharmaceutical setting - A review, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 59 (2007) 209-223.

- [73] A. Konertz, S. Heinz, J. Norwig, and F. Straßberger, Regulatorische Aspekte bei der Beurteilung der pharmazeutischen Qualität in einem Zulassungsantrag mit PAT-Elementen, *Pharmazeutische Industrie*, 71 (2009) 1124-1133.
- [74] Food and Drug Administration (FDA), Guidance for industry - Quality systems approach to pharmaceutical CGMP regulations, (<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070337.pdf>), (2006).
- [75] W. Kessler, *Multivariate Datenanalyse für die Pharma-, Bio- und Prozessanalytik*, WILEY-VCH Verlag, Weinheim 2006.
- [76] L. Eriksson, E. Johansson, N. Kettaneh-Wold, J. Trygg, C. Wikström, and S. Wold, *Multi- and megavariate data analysis - Part I - Basic principles and applications*, Umetrics, Umea 2006.
- [77] R. Henrion and G. Henrion, *Multivariate Datenanalyse*, Springer-Verlag, Heidelberg Berlin New York 1994.
- [78] G. A. Smekal, Zur Quantentheorie der Dispersion, *Naturwissenschaften*, 11 (1923) 873-875.
- [79] C. V. Raman and K. S. Krishnan, A new type of secondary radiation, *Nature*, 121 (1928) 502.
- [80] Kostrewa, S. Dissertation: Untersuchungen zur oberflächenverstärkten Raman-Streuung an chemisch modifizierten Metallsubstraten. 2001. Dortmund, Fakultät Chemie der Universität Dortmund.
- [81] I. R. Lewis and H. G. M. Edwards, *Handbook of Raman spectroscopy: From the research laboratory to the process line (practical spectroscopy)*, Marcel Dekker Inc., New York Basel 2001.
- [82] G. Rücker, M. Neugebauer, and G. G. Willems, *Instrumentelle pharmazeutische Analytik*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2001.
- [83] T.R.M. De Beer. Dissertation: Raman spectroscopy as process analytical technology tool for pharmaceutical production processes. 2007. Ghent University, Laboratory of Drug Quality Control, Department of Pharmaceutical Analysis.
- [84] V. Trouillet, S. Heißler, U. Geckle, E. Willin, and W. Faubel, *Wissenschaftliche Berichte: FT Raman und FTIR Untersuchungen zur Qualitätskontrolle und Alterung von Papier*. 2000. Karlsruhe, Institut für Instrumentelle Analytik, Forschungszentrum Karlsruhe GmbH.
- [85] M. de Veij, P. Vandenabeele, T. R. De Beer, J. P. Remon, and L. Moens, Reference database of Raman spectra of pharmaceutical excipients, *Journal of Raman Spectroscopy*, 4 (2009) 297-307.
- [86] N. Al-Zoubi, J. E. Koundourellis, and S. Malamataris, FT-IR and Raman spectroscopic methods for identification and quantitation of orthorhombic and monoclinic paracetamol in powder mixes, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 29 (2002) 459-467.

- [87] S. Mazurek and R. Szostak, Quantitative determination of diclofenac sodium in solid dosage forms by FT-Raman spectroscopy, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 48 (2008) 814-821.
- [88] S. C. Park, M. Kim, J. Noh, H. Chung, Y. Woo, J. Lee, and M. S. Kemper, Reliable and fast quantitative analysis of active ingredient in pharmaceutical suspension using Raman spectroscopy, *Analytica Chimica Acta*, 593 (2007) 46-53.
- [89] Y. Xie, W. Tao, H. Morrison, R. Chiu, J. Jona, J. Fang, and N. Cauchon, Quantitative determination of solid-state forms of a pharmaceutical development compound in drug substance and tablets, *International Journal of Pharmaceutics*, 362 (2008) 29-36.
- [90] K. Ragahvan, A. Dwivedi, G. C. Campell, E. Johnston, D. Levorse, J. McCauley, and M. Hussain, A spectroscopic investigation of Losartan polymorphs, *Pharmaceutical Research*, 10 (1993) 900-904.
- [91] K. H. Bauer, K. Lehmann, H. P. Osterwald, and G. Rothgang, *Überzogene Arzneiformen*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1988.
- [92] B. D. Rege, J. Gawel, and J. H. Kou, Identification of critical process variables for coating actives onto tablets via statistically designed experiments, *International Journal of Pharmaceutics*, 237 (2002) 87-94.
- [93] S. Fricke, H. Gerecke, and R. Ladwig, Feste perorale Arzneiform zur Kontrazeption, die Dienogest und Ethinylestradiol enthält. Schering AG. [EP1690529A1]. 2005. Deutschland.
- [94] R. Sackler, P. Goldenheim, and R. Kaiko, Opioid formulations for treating pain. EURO-CELTIQUE S.A. [EP1023896B1]. 1994. Luxemburg.
- [95] Z. J. Shao, L. Morales, S. Diaz, and N. A. Muhammad, Drug release from Kollicoat SR 30D-coated nonpareil beads: Evaluation of coating level, plasticizer type, and curing conditions, *AAPS PharmSciTech*, 3 (2002) 1-10.
- [96] F. Li-Fang, H. Wei, C. Yong-Zhen, X. Bai, D. Xing, W. Feng, Q. Min, and C. De-Ying, Studies of chitosan/Kollicoat SR 30D film-coated tablets for colonic drug delivery, *International Journal of Pharmaceutics*, 375 (2009) 8-15.
- [97] J. Lim and J. N. Shell, Manufacture of oral dosage forms delivering both immediate-release and sustained-release drugs. DEPOMED, INC. [CA2417686C]. 2003. United States of America.
- [98] P. J. Lundberg and B. Sjöblom, Oral pharmaceutical pulsed release dosage form. AstraZeneca AB. [EP1043977B1]. 1998. Schweden.
- [99] L. Maurer and H. Leuenberger, Terahertz pulsed imaging and near infrared imaging to monitor the coating process of pharmaceutical tablets, *International Journal of Pharmaceutics*, 370 (2009) 8-16.
- [100] International Conference on Harmonisation, Guideline for industry - Text on validation of analytical procedures, ICH-Q2A, (<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA417.pdf>), (1995).

- [101] International Conference on Harmonisation, Guideline for industry - Validation of analytical procedures: Methodology, ICH-Q2B, (<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA417.pdf>), (1995).
- [102] A. C. Moffat, A. D. Trafford, R. D. Jee, and P. Graham, Meeting the international conference on harmonisation's guidelines on validation of analytical procedures: Quantification as exemplified by a near-infrared reflectance assay of paracetamol in intact tablets, *The Analyst*, 125 (2000) 1341-1351.
- [103] H. Mark, G. E. Ritchie, R. W. Roller, E. W. Ciurczak, C. Tso, and S. A. MacDonald, Validation of near-infrared transmission spectroscopic procedure - Part A: Validation protocols, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 28 (2002) 251-260.
- [104] G. E. Ritchie, R. W. Roller, E. W. Ciurczak, H. Mark, C. Tso, and S. A. MacDonald, Validation of a near-infrared transmission spectroscopic procedure - Part B: Application to alternate content uniformity and release assay method for pharmaceutical solid dosage forms, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 29 (2002) 159-171.
- [105] United States Pharmacopeia 33, US Pharmacopeial Convention Inc., Rockville 2010.
- [106] H. G. M. Edwards, T. Munshi, and M. Anstis, Raman spectroscopic characterisations and analytical discrimination between caffeine and demethylated analogues of pharmaceutical relevance, *Spectrochimica Acta-Part A Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 61 (7) (2005) 1453-1459.
- [107] M. Garrido, F. X. Rius, and M. S. Larrechi, Multivariate curve resolution - alternating least squares (MCR-ALS) applied to spectroscopic data from monitoring chemical reactions processes, *Analytical Bioanalytical Chemistry*, 390 (2008) 2059-2066.
- [108] W. Kessler and R. W. Kessler, Multivariate curve resolution: A method to evaluate the kinetics of biotechnological reactions, *Analytical Bioanalytical Chemistry*, 384 (2006) 1087-1095.
- [109] R. Tauler, Multivariate curve resolution applied to second order data, *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 30 (1995) 133-146.
- [110] S. Kromidas, *Validierung in der Analytik*, WILEY-VCH Verlag, Weinheim 1999.
- [111] J. Wellmitz and M. Gluschke, *Leitlinie zur Methodvalidierung*, Umweltbundesamt für Mensch und Umwelt, 01 (2005) (www.umweltdaten.de/publikationen/fpdf-l/2832.pdf).
- [112] Deutsches Institut für Normung, DIN 38402 Teil 51: Kalibrierung von Analysenverfahren, Auswertung von Analysenergebnissen und linearen Kalibrierfunktionen für die Bestimmung von Verfahrenskenngrößen (A 51), Beuth Verlag GmbH, (1986).
- [113] Deutsches Institut für Normung, DIN 32645: Chemische Analytik: Nachweis-, Erfassungs- und Bestimmungsgrenze unter Wiederholbedingungen - Begriffe, Verfahren, Auswertung, Beuth Verlag GmbH, (2008).

- [114] G. Wachter and J. Kleiner, Praktische Analytik - Forderung nach Varianzhomogenität - ein Ärgernis?, CLB Chemie in Labor und Biotechnik, 55 (2004) 52-55.
- [115] J. Ermer and J. H. Miller, Method validation in pharmaceutical analysis - A guide to best practice, WILEY-VCH Verlag, Weinheim 2004.
- [116] Zeyen F. NIR-Spektroskopie als Methode der quantitativen Analyse von synthetischen und pflanzlichen Wirkstoffen in Tabletten und Granulaten. 2000. Gerhard-Mercator-Universität-Gesamthochschule, Duisburg, Fachbereich Chemie-Geographie.
- [117] K. Danzer, H. Hobert, C. Fischbacher, and K.-U. Jagemann, Chemometrik: Grundlagen und Anwendungen, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York 2001.
- [118] M. Faerber and W. Schmidt, Laserschneidgase, Verlag für Schweißen und verwandte Verfahren, DVS-Verlag GmbH, 185 (1997) 72-74.
- [119] R. Müller, Dissertation: Systematische Untersuchungen zur Einstellung der Prozessparameter im Scale-up Prozess für die Bohle Film Coater. 2007. Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie.
- [120] R. W. Kessler, Prozessanalytik: Strategien und Fallbeispiele aus der industriellen Praxis, WILEY-VCH Verlag, Weinheim 2006.
- [121] Deutsches Institut für Normung, DIN EN ISO/IEC 17025: Allgemeine Anforderungen an die Kompetenz von Prüf- und Kalibrierlaboratorien, Beuth Verlag GmbH, (2005).
- [122] V. Neitzel, Kalibrierung bei Analysenverfahren - Bestimmungsgrenze ist nicht gleich Bestimmungsgrenze, CLB Chemie in Labor und Biotechnik, 54 (2003) 248-251.
- [123] V. Neitzel, Die Kalibration von Analysenverfahren (Teil 1) - Lineare Kalibrationsfunktionen, CLB Chemie in Labor und Biotechnik, 53 (2002) 9-13.
- [124] EURACHEM Guide: The fitness for purpose of analytical methods - A laboratory guide to method validation and related topics, (<http://www.eurachem.org/guides/valid.pdf>), (1998).
- [125] W. Kessler and R.W. Kessler, Multivariate Curve Resolution - Integration von Wissen in Chemometrische Modelle, Chemie Ingenieur Technik, 82 (2010) 441-451.
- [126] B. K. R. Tauler, Multivariate Curve Resolution applied to spectral data from multiple runs of an industrial process, Analytical Chemistry, 65 (1993) 2040-2047.
- [127] V. Bühler, Kollicoat Grades - Functional polymers for the pharmaceutical industry, BASF, Ludwigshafen 2007.
- [128] B. Skalsky, T. Felisiak, and H.-U. Petereit, Eudragit - Application guidelines, Evonik Röhm GmbH, Darmstadt 2009.
- [129] L. Maurer, Near-infrared spectroscopy/imaging and Terahertz pulsed spectroscopy/imaging for the analysis of solid dosage forms. 2008. Universität Basel, Philosophisch-Naturwissenschaftliche Fakultät.

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Peter Kleinebudde während meiner Tätigkeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf in Zusammenarbeit mit L. B. Bohle Maschinen + Verfahren GmbH (Ennigerloh, Deutschland) und Kaiser Optical Systems, Inc. (Ecully, Frankreich) angefertigt.

Mein besonderer Dank gilt

- meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Kleinebudde für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die Überlassung des sehr interessanten und aktuellen Promotionsthemas, seinen Ratschlägen und Förderung meines Werdegangs und die außergewöhnlich gute Betreuung während meiner gesamten Promotionszeit.
- der Firma L. B. Bohle Maschinen + Verfahren GmbH für die Finanzierung der Arbeit, die Bereitstellung des Coaters, die Ermöglichung eines Scale up im Bohle Technikum und die Unterstützung bei der Anfertigung der Drehscheibe und der Vorrichtung für den Kalibrierstandard. Besonders möchte ich mich bei Herrn Dr. Thies für die gute Betreuung und die Unterstützung bei technischen Fragen und bei Herrn Bexte für die Hilfe bei Arbeiten im Bohle Technikum bedanken.
- der Firma Kaiser Optical Systems, Inc. für die Überlassung der P^hAT-Sonde. Insbesondere danke ich Herrn Dr. Uerpmann für konstruktive Diskussionen und die freundschaftliche Zusammenarbeit.
- Herrn Dr. Knop für die gute Betreuung während der gesamten Promotionszeit, die vielen fachlichen Diskussionen, für das gewissenhafte Korrekturlesen meiner Arbeit und die Erinnerung an eine erlebnisreiche Reise nach Ungarn.
- Herrn Prof. Dr. Breitzkreutz für die Übernahme des Koreferats sowie die vielen Hilfestellungen und interessanten Anregungen und Diskussionen.
- Herrn Dr. Pauly vom mathematischen Institut der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf für das Schreiben des Programms R und konstruktive Diskussionen zur Auswertung der Daten.
- Herrn Dr. Zeitler vom Department of Chemical Engineering der Universität Cambridge für die Kooperation zur Messung der Filmdicken mittels Terahertzspektroskopie.
- Herrn Stich vom Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf für die schnelle Hilfe bei Umbauten am Coater.
- meinen Kollegen Markus Wirges, Daniela Brock und Carsten Bresges für die Hilfe bei Messungen zur Methodvalidierung der Ramanspektroskopie, Terahertzspektroskopie und Programmierung von MATLAB für das Arbeiten zum mathematischen Modell.
- Meinen Kollegen am Institut für eine unvergessliche Zeit, die vielen Reisen und Erlebnisse und insbesondere Klaus Wening und Carsten Bresges für eine tolle Büronachbarschaft und Jessica Albers und Dejan Djuric für die Unterstützung in der Anfangszeit.
- meiner Schwester Esther Müller für die professionelle Bearbeitung der Coater und Sonden Fotos.
- meiner Freundin und meinen Eltern für ihre Liebe und Unterstützung, insbesondere beim Abschluss der Arbeit, ohne die ich die Arbeit nicht erfolgreich abgeschlossen hätte.

