

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