

Filmdickenbestimmung mittels in-line Raman Spektroskopie während der Pelletbeschichtung

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

Friederike Folttmann

aus Aachen

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. h.c. Peter Kleinebudde
Korreferent: Prof. Dr. Jörg Breitkreutz

Tag der mündlichen Prüfung: 30.11.2015

Inhaltsverzeichnis

A	bkürz	ungsverzeichnis	VI
1	Einle	itung	1
	1.1 1.1.1 1.1.2		1
	1.2 1.2.1 1.2.2		5
	1.3 1.3.1 1.3.2 1.3.3 1.3.4	Prozessanalytische Methoden für Coatingprozesse	6 7
	1.4 1.4.1 1.4.2	Raman SpektroskopieGrundlagen der Raman SpektroskopieRaman-Analysatoren.	.10
	1.5 1.5.1 1.5.2	Parsum [®] Sonde	.12 .13
2	1.6 Ziele	Stand der Technik	
3		bnisse und Diskussion At-line Partikelgrößenmessung In-line Versuchsaufbau im Glatt GPCG1 Wirbelschichtgerät	.17 .17
	3.3 3.3.1	Richtigkeit der Partikelgrößenmessung	.25
	3.4 3.4.1 3.4.2	Einfluss der Ringspeichergröße Einleitung Größe des Partikelringspeichers	.28
	3.5	Einfluss des Volumenstroms	.30
	3.6	Bestimmung der Filmdicke	.32

	3.7	Multivariate Modellerstellung	
	3.7.1	Einleitung33	
	3.7.2		
	3.7.3		
	3.7.4		
	3.7.5	Glättung45	
	3.7.6	Kombinierte Spektralfilter	
	3.7.7		
	3.7.8	Segmentierung52	
	3.8	Einfluss der Variablen	
	3.9	Filmdickenvorhersage und PLS Validierung55	
	3.10	Spektrale Analyse (off-line)	
	3.11	Einfluss der Hilfsstoffe auf die Kalibriermodelle	
	3.12	Vorversuche im Kleinmaßstab	
4	Zusa	mmenfassung67	
5	Sumi	mary	
6 Experimenteller Teil			
	6.1	Kerne und Überzugsmaterialien	
	6.2	Coating Dispersionen	
	6.3	Beschichtungsmethode und Probenzugprozedur72	
	6.4	Modifiziertes optisches Ortsfilterverfahren (SFV)	
	6.5	Dynamische Bildanalyse (DIA)	
	6.6	Untersuchung der Coating Hilfsstoffe mit Hilfe der off-line Raman Spektroskopie	
	6.7	In-line Raman Spektroskopie	
7	Anha	ang77	
	7.1	Richtigkeit der Partikelgrößenmessung	
	7.2	Optimale Anzahl an Hauptkomponenten79	
	7.3	Datenvorbehandlung der Objekte	
	7.3.1	SNV-Transformation82	
	7.3.2	MSC86	
	7.3.3	Erste Ableitung87	
	7.3.4	Ermittlung von Ausreißern88	
	7.3.5	PLS-Kalibriermodelle mit Datenvorbehandlungen90	

			V
	7.4	Einfluss der Variablen	101
8	Liter	raturverzeichnis	103
9	Danl	ksagung	113
10	Erkl:	ärung	114

Abkürzungsverzeichnis

A Anzahl der Hauptkomponenten

API Arzneistoff (engl. active pharmaceutical ingredient)

B Regressionskoeffizientenmatrix

a_i, b_i MSC-Korrekturkoeffizienten

BIAS systematischer Fehler

d Durchmesser der optischen Faser

d Partikelgröße (D50)

DIA Dynamische Bildanalyse (engl. dynamic image analysis)

DoE Design of Experiments

f Frequenz

FDA US Food and Drug Administration

FIFO first in / first out

FSS Faseroptisches Punkt Scanning (engl. fiber optical spot

scanning)

F, G Residualmatrizes

g Abstand zwischen den optischen Fasern

GI-Trakt Gastrointestinaltrakt

HCT Hydrochlorothiazid

HPMC Hydroxypropylmethylcellulose, Hypromellose

I Stromstärke

Intensität des anregenden Lasers

ICH International Conference on Harmonization of Technical

Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human

Use

m mittelstarke Raman-Bande

MCC Mikrokristalline Cellulose

MSC Multiplikative Signal-Korrektur

MUDF Multipartikuläre Arzneiform (engl. Muliple Unit Dosage Forms)

MVDA Multivariate Datenanalyse

N Anzahl der streuenden Moleküle

n Probenanzahl

NIR Nahinfrarot

p Anzahl der Wellenzahlen des Spektrums

PAT Prozessanalytische Technologien

PCA Hauptkomponentenanalyse, engl. Principle Component Analysis

PhAT Pharmaceutical Area Testing

PLS Patial Least Squares

PRESS Fehlerquadratsumme (engl. prediction residual error sum of

squares)

pred vorhergesagt

P^T, Q^T Faktorladungen (engl. loadings)

Q² Vorhersagegenauigkeit

R² Bestimmtheitsmaß

RMSEC Root Mean Square Error of Calibration

RMSECV Root Mean Square Error of Cross Validation

RMSEE Root Mean Square Error of Estimation

RMSEP Root Mean Square Error of Prediction

s_k Standardabweichung

 s_{R}^{2} Restvarianz

SE Standardabweichung der Residuen

SFV Optisches Ortsfilterverfahren (engl. spatial filtering velocimetry)

SIMCA Soft Independent Modeling of Class Analogy

SNV Standard Normal Variate

sst sehr starke Raman-Bande

st starke Raman-Bande

Stabw Standardabweichung

			_
X 7 1	П	ш	г
N /			

SUDF Monolithische Arzneiform (engl. Single Unit Dosgae Forms)

t Flugzeit

T, U Faktorwerte (engl. scores)

UV Skalierung auf Einheitsvarianz (engl. unit variance)

v Partikelgeschwindigkeit

VIP Variable Influence on Projection

W^T, w* Wichtungsvektoren

w schwache Raman-Bande

X Datenmatrix X

x Sehnenlänge

 \bar{x} Mittelwert aller Intensitäten des Spektrums

x_i Intensität bei der Wellenzahl i

Y Datenmatrix Y

 $\partial \alpha / \partial q$ Polarisierbarkeitsänderung

δ Deformationsschwingung

v Valenzschwingung

v Frequenz des anregenden Lasers

1 Einleitung

1.1 Multipartikuläre Arzneiformen

1.1.1 Pharmazeutische Pellets

Pellets sind annähernd isometrische Agglomerate von Pulverpartikeln mit geschlossener, kugeliger oder zylindrischer äußerer Form, typischen Durchmessern von 0,5 -2 mm und enger Teilchengrößenverteilung [1]. Sie haben eine glatte, wenig poröse Oberfläche und eine hohe Festigkeit. Man unterscheidet nach dem inneren Aufbau heterogene und homogene Pellets. Heterogene Pellets haben einen meist wirkstofffreien Kern und eine Mantelregion mit anderer Zusammensetzung. Dagegen bestehen homogene Pellets einheitlich aus nur einem Material und besitzen keine Kernregion [2]. Ein Pellet ist eine Sonderform des Granulats, obwohl der Übergang zwischen diesen Arzneiformen fließend ist. Pellets eignen sich durch die kleinere spezifische Oberfläche und die engere Teilchengrößenverteilung besser zum Überziehen als Granulate. Es wird weniger Filmbildner benötigt und die Reproduzierbarkeit des Freisetzungsprofils ist gegenüber der von überzogenen Granulaten verbessert.

Arzneistoffhaltige Pellets werden häufig in Kapseln abgefüllt [3] oder zu Tabletten verpresst. Sie bilden so multipartikuläre Arzneiformen (engl. MUDF Multiple Unit Dosage Forms), die sich dadurch kennzeichnen, dass sie aus Partikeln kleiner als 2 mm bestehen oder, bei der Einnahme, in Partikel kleiner als 2 mm zerfallen [1]. Durch ihre Größe und ihr Verhalten im Gastrointestinaltrakt (GI-Trakt) grenzen sich die multipartikulären Arzneiformen von den monolithischen Arzneiformen (engl. SUDF Single Unit Dosage Forms) ab. Die SUDF's sind größer als 2 mm und können meist nur dann in den Dünndarm weitertransportiert werden, wenn es im Magen zu heftigen Kontraktionen (engl. housekeeping waves) kommt. Diese finden im nüchternen Zustand (präprandial) statt. Im gefüllten Zustand (postprandial) ist der Magenausgang (Pylorus) weitgehend geschlossen. Nur Partikel, die kleiner sind als 2 bis 3 mm, können dann den Magenausgang passieren. Multipartikuläre Arzneiformen haben demnach gleichmäßigere Passagezeiten durch den GI-Trakt [4]. Zudem ist das Risiko geringer, dass es zu einem plötzlichen Versagen der kontinuierlichen Wirkstofffreisetzung durch Risse in einem Retardüberzug (engl. dose dumping) kommt. Dies könnte bei monolithischen Arzneiformen mit Arzneistoffen, die eine geringe therapeutische Breite aufweisen, zu unerwünschten Wirkungen oder gar zur Intoxikation führen. Die lokale Wirkstoffkonzentration ist bei multipartikulären Arzneiformen geringer, sodass es weniger häufig zu

Irritationen der Schleimhaut kommt. Ein weiterer Vorteil der multipartikulären Arzneiformen ist, dass unterschiedliche Pelletsorten gemischt werden können. So können Partikel mit unterschiedlichen Freisetzungsprofilen gemeinsam verabreicht werden und Arzneistoffe, die bei der Verarbeitung unverträglich wären, können zum Beispiel gemeinsam in Kapseln abgefüllt werden. Des Weiteren können Pellets auch durch transnasale Magensonden geleitet werden und sind daher für spezielle Patientenpopulationen, wie ältere bettlägerige Patienten oder Kinder, von Vorteil [5].

Pharmazeutische Pellets können durch Extrusion und anschließende Sphäronisation, durch Direktpelletieren oder durch Beschichten von Starterkernen hergestellt werden. Beim Extrudieren wird Druck auf eine Masse im Inneren des Extruders ausgeübt, bis diese durch eine oder mehrere Öffnungen definierter Größe fließt. "Zur Herstellung pharmazeutischer Pellets werden zylindrische Presskanäle als Öffnung verwendet" [2]. Es werden zwei Herstellungsverfahren bei der Extrusion unterschieden: Feucht- und Schmelzextrusion. Bei der Feuchtextrusion besteht die zu extrudierende Masse aus flüssigen und festen Bestandteilen, wobei als flüssiges Medium meist Wasser verwendet wird. Häufig wird in einem anschließenden Trocknungsschritt das flüssige Medium wieder entfernt, wodurch sich das Extrudat verfestigt. Bei der Schmelzextrusion besteht der flüssige Anteil aus einem schmelzbaren Material. Die Extrusion wird mit Temperaturen oberhalb des Schmelzbereichs durchgeführt. Durch das Abkühlen erstarrt die extrudierte Masse und verfestigt sich. Um zylindrische Pellets zu erhalten, können die Extrudatstränge einfach an der Öffnung geschnitten werden. Alternativ können die geschnittenen Stränge in einem Sphäronisierer gerundet werden. Der Sphäronisierer besteht aus einer schnell rotierenden, speziell eingekerbten Platte, auf der die Extrudate in kurze Stücke gebrochen werden. "Aufgrund der plastischen Verformbarkeit des Materials runden die Extrudatstücke weiter zu Kugeln aus" [1]. Eine andere Möglichkeit homogene Pellets herzustellen, ist die Direktpelletierung. Dabei werden pulverförmige Ausgangsmaterialien imSchnellmischer oder Rotor-Wirbelschichtanlagen zu runden Pellets geformt. Es wird auch bei diesem Verfahren zwischen Feucht- und Schmelzgranulierung unterschieden. Heterogene Pellets werden durch das Beschichten von Starterkernen erhalten. Diese Starterkerne werden auch Non-pareille genannt und können z. B. aus einer Saccharose-Stärke-Mischung oder aus Mikrokristalliner Cellulose (MCC) bestehen. Der Mantel enthält häufig den Wirkstoff, der in Form einer Lösung oder einer Suspension gemeinsam mit einem Bindemittel auf den Kern aufgesprüht wird.

1.1.2 Überziehen von Pellets

1.1.2.1 Einleitung

Bei einem Coatingprozess handelt es sich um das Aufbringen eines dünnen Überzugs um ein Feststoffteilchen. Dieser Überzug kann auf heterogene oder homogene Pellets aufgebracht werden. Die funktionellen Überzüge gewinnen durch ihre spezifische Funktionalität heute immer mehr an Bedeutung. Sie bestehen aus Polymersystemen und können die Arzneistofffreisetzung steuern. Es kann eine verzögerte, verlängerte oder pulsatile Arzneistofffreisetzung erzielt werden. Zudem kann die Stabilität der Arzneiform gegenüber Licht, Sauerstoff und Feuchtigkeit durch den Überzug erhöht werden. Bittere Arzneistoffe, die zur peroralen Applikation bestimmt sind, können geschmacksmaskierenden Überzug mit einem versehen werden. Für Marketingzwecke oder zur Unterscheidung der Arzneiformen spielt das Aussehen, die Farbe oder der Glanz des Überzugs eine entscheidende Rolle.

1.1.2.2 Retardierung von Pellets

Pellets mit verlängerter, diffusionskontrollierter Arzneistofffreisetzung herzustellen, werden häufig wässrige Polymerdispersionen verwendet. Die zum Einsatz kommenden Polymere lassen sich in zwei große Gruppen unterteilen: die Cellulose-Derivate und die Polymethacrylate [6]. Bei den Cellulose-Derivaten wird häufig die Ethylcellulose in Kombination mit Hypromellose (Hydroxypropylmethylcellulose, HPMC) oder anderen Porenbildnern verwendet [7, 8]. Die in dieser Arbeit verwendeten Acrylsäure-Methacrylsäureester-Copolymere sind auch unter dem Namen Eudragit[®] bekannt und werden unter anderem auch für die Retardierung von Pellets eingesetzt [9]. Um eine gezielte Arzneistofffreisetzung zu erreichen, werden häufig Polyacrylate mit unterschiedlicher Permeabilität gemischt [10, 11], so zum Beispiel die Polymerdispersionen Eudragit® RS 30 D und RL 30 D. Dabei steht R für "retard", S für "schwer permeierbar" und L für "leicht permeierbar". Bei diesen Polymeren handelt es sich um Copolymere von Ethylacrylat und Methylacrylat mit einem geringen Anteil an Methacrylsäureestern, Ammoniumgruppe quartäre tragen (Abbildung Ammoniumgruppen als ionische Verbindung vorliegen, wird das Polymer durch sie permeabel.

Abbildung 1: Strukturformel Ammonium Methacrylat Copolymer (Eudragit® RL/RS).

1.1.2.3 Geschmacksmaskierung von Pellets

Für die Geschmacksmaskierung von Pellets können ebenfalls Cellulose-Derivate, wie zum Beispiel die wasserunlösliche, geschmacksneutrale Ethylcellulose oder die wasserlösliche HPMC verwendet werden. Auch die Polyacrylate können zur Geschmacksmaskierung eingesetzt werden. In dieser Arbeit kam das Copolymer Eudragit® E PO zum Einsatz. Dies ist ein Dimethylaminoethylmethacrylat, das zudem Butylmethacrylat- und Methylmethacrylatgruppen besitzt (Abbildung 2).

Abbildung 2: Strukturformel Dimethylaminoethyl Methacrylat Copolymer (Eudragit® EPO).

1.2 Methoden zum Überziehen pharmazeutischer Kerne

1.2.1 Wirbelschichtverfahren

Pellets werden häufig in Wirbelschichtapparaturen überzogen. Man unterscheidet dabei Wirbelschichtcoater mit Top- oder Bottom-spray von Geräten, die nach dem Wurster-Prinzip arbeiten. Diese werden auch Insert bottom spray coater genannt und wurden ursprünglich für die pharmazeutische Industrie entwickelt. Der Arbeitsturm einer Wirbelschichtanlage besteht aus einem Zuluftteil, einem Produktbehälter, ein oder mehreren Sprühdüsen, einem Entspannungsgehäuse und einem Filtergehäuse [12]. Die Prozessluft gelangt durch das Zuluftteil in den Produktbehälter. In dieser Arbeit kam ein Wurster-Wirbelschichtgerät zum Einsatz. Bei diesem befindet sich die Düse am Boden des Produktbehälters und von dort wird die Coatingflüssigkeit in das Wirbelbett eingesprüht. Oberhalb der Sprühdüse befindet sich der röhrenförmige Wurstereinsatz. Durch ihn gelangen die Pellets in gerichteter Aufwärtsbewegung in das Entspannungsgehäuse. Dort verlangsamt sich die Fluidisierluft und die Partikel fallen Richtung Anströmboden zurück in die Coatingzone. Das Filtergehäuse, oberhalb des Produktbehälters angeordnet, scheidet hochfliegende Pellets aus dem Trägerstrom ab, sodass diese im Produktbehälter verbleiben und nur die Fluidisierluft abgesaugt wird. In dem Zustand der Wirbelschicht werden die Partikel von dem Trägerstrom vertikal angehoben, durchströmt und verwirbelt. Die Geschwindigkeit des durchströmenden Gases wird so lange erhöht, bis die minimale Wirbelgeschwindigkeit überschritten wird. Erst dann entsteht ein stabiles Wirbelbett. Die Luft umströmt die Feststoffpartikel praktisch vollständig, sodass diese ständig in Bewegung gehalten werden und sich nur kurzzeitig berühren.

1.2.2 Weitere Verfahren

Weitere apparative Verfahren, um wirkstoffhaltige oder wirkstofffreie Kerne zu überziehen sind Trommelcoater, Dragierkessel oder Coater, die nach dem INNOJET®-Verfahren arbeiten. Im Gegensatz zu dem in dieser Arbeit verwendeten Wirbelschichtcaoter bieten diese Coater ein relativ kompaktes Materialbett. Die Überwachung dieser Coatingverfahren mit PAT (Prozess Analytische Technologie)-Instrumenten ist daher einfacher, da Störeffekte aufgrund einer zu geringen Materialdichte im Messbereich wegfallen. Im Folgenden werden diese Verfahren kurz vorgestellt.

Ein Trommelcoater, der auch Trommelgranulator genannt wird, besitzt eine waagerecht angeordnete zylindrische perforierte Trommel, in die das zu ummantelnde Gut eingebracht wird. Durch die Rotation der Trommel um die

Längsachse werden die Kerne in Bewegung gebracht. Eine mehr oder weniger intensive Durchmischung findet je nach Drehzahl der Trommel, nach Art der Einbauten und nach den Eigenschaften der Kerne statt. Die Polymere, die den Überzug bilden, werden meist in flüssiger Form über Düsen auf die Kerne im Inneren der Trommel aufgesprüht. Ein Trockenluftstrom wird durch die perforierte Trommel hindurch geleitet und lässt die zugeführte Flüssigkeit verdunsten. Dadurch lagert sich stetig Polymer auf dem Gut ab, sodass ein gleichmäßiger Überzug auf den bewegten Kernen gebildet wird. Der Trommelcoater eignet sich für große Granulate, Tabletten oder Kapseln, da sich aufgrund der relativ hohen Flüssigkeitsmenge starke Haftkräfte ausbilden, durch die es bei kleinen Granulaten zur Agglomeration kommen könnte. Zudem würden kleine Partikel durch die meist mehrere Millimeter großen Perforationen der Trommel hindurchfallen.

Dragierkessel, die auch Tellercoater genannt werden, bestehen aus einem offenen tellerartigen Gefäß, welches unter einem bestimmten Winkel rotiert. Auch hier wird das Mantelmaterial in flüssiger Form von oben auf die Kerne gesprüht. Die Trocknungsluft wird auf das Materialbett geblasen, gelangt dann aber wieder in direkten Kontakt mit der Umgebungsluft. Daher werden vor allem im Pharmabereich die abgeschlossenen Trommelcoater bevorzugt verwendet.

Bei Coatern, die nach dem INNOJET®-Verfahren arbeiten, unterscheidet man die Innojet AIRCOATER® für große, schwer zu fluidisierende Kerne und die VENTILUS®-Coater für kleinere, leichter fluidisierbare Partikel. Bei dem INNOJET®-Verfahren erfolgt die Umwälzung des Produktes in Form von Spiralbewegungen, die durch das sogenannte Luftgleitschichtverfahren erzeugt werden.

1.3 Prozessanalytische Technologien

1.3.1 Prozessanalytische Technologien

Prozessanalytische Technologien (PAT) bezeichnen Systeme für die Planung, die Analyse und die Kontrolle der Herstellung. Es sind Systeme für zeitnahe Messungen (z. B. während des Prozesses) von kritischen Qualitäts- und Leistungsmerkmalen, die für die Herstellung von Ausgangssubstanzen oder Inprozessmaterialien genutzt werden. Das wesentliche Ziel, ein PAT-System in einen Herstellungsprozess zu integrieren, ist vor allem die Verbesserung des Prozessverständnisses [13]. Man erhält eine zusätzliche Informationsquelle, die Aussagen über die endgültige Produktqualität macht. Im Mittelpunkt des regulatorischen Umfelds stehen dabei die ICH-Richtlinien Q8(pharmazeutische Entwicklung), Q9(Qualitätsrisikomanagement) und Q10 (pharmazeutische Qualitätssysteme). ICH Q8 stellt den Zusammenhang zwischen dem Lebenszyklus des Arzneimittels und dem

PAT-System her und ist der produktspezifische Teil der drei Konsensrichtlinien. ICH Q9 befasst sich mit der Risikobewertung mit standardisierter Dokumentation und ICH Q10 fungiert als Bindeglied zwischen ICH Q8 und Q9 mit dem Ziel einer globalen Harmonisierung von Qualitätssystemen [14]. Ein PAT-System macht nur Sinn für pharmazeutische Unternehmen, die eine große Anzahl von Chargen jährlich produzieren (mehr als 1000 Chargen/Jahr) und nur in bestimmten Anlagen und Produktionslinien [15]. Heute gibt es allerdings nur wenige Studien über langfristige Vergleiche gegenüber den Standardmethoden im Produktionsmaßstab. Daher wurden im Jahr 2012 Versuche zum Methodentransfer vom Labor- zum Produktionsmaßstab durchgeführt [16].

1.3.2 PAT-Instrumente (PAT tools) und Taxonomie der Prozessanalytik

Der durch die FDA definierte Begriff des PAT-Instruments umfasst eine Reihe unterschiedlicher Methoden. Die in dieser Arbeit verwendeten PAT-Instrumente sind Prozess-Analysatoren in Kombination mit multivariaten Methoden für die Darstellung, das Erfassen und die Analyse von Daten. Der Begriff PAT tool umfasst zudem Verfahren für die Prozesskontrolle und für die kontinuierliche Verbesserung und Verwaltung von Wissen [13]. Ein PAT-Instrument kann den Prozess off-line, at-line, on-line oder in-line überwachen. Off-line wird eine Probe aus dem Prozess entnommen und in einem separaten Labor analysiert. Die Probe wird nicht wieder in den Prozess eingebracht. At-line wird die Probe dem Prozess entnommen und in näherer Umgebung, zeitnah zum Prozess vermessen. Auch hier wird die Probe nicht wieder zurückgeführt. Bei einem on-line Messverfahren passiert die Probe eine Schleife, die parallel zum Prozess verläuft. Hierbei gelangt die Probe nach der Messung wieder in die Verarbeitungskammer. Bei den in dieser Arbeit durchgeführten in-line Messungen wird eine Sonde in direkten Kontakt zur Probe in das Gerät eingebracht [17].

1.3.3 Prozessanalytische Methoden für Coatingprozesse

Die Filmdicke und die Gleichförmigkeit des Überzugs beeinflussen stark die Eigenschaften der überzogenen Pellets [18, 19]. In unterschiedlichen Studien wurde die Bildanalyse für die Filmcharakterisierung angewendet. Darunter fallen die Filmdickenbestimmung und die Bestimmung der Filmintegrität. Die oft verwendete dynamische Bildanalyse (DIA, engl. dynamic image analysis) misst die Partikelgröße einer großen Anzahl von Partikeln als Partikelstrom, der durch ein Messfeld fließt [20-23]. Es wurde festgestellt, dass unter Verwendung der DIA der Zuwachs der Filmdicke bei nur 2% aufgetragenem Polymergewicht noch vermessen werden konnte [22]. Die Methode der DIA wurde auch als Surrogat-Freisetzungstest für beschichtete Pellets diskutiert [21]. In-line Pelletgrößenmessungen in der

Wirbelschicht mit Methoden basierend auf der optischen Kohärenztomografie [24] und der visuellen Bildanalyse mittels einer monochromen Kamera [25] wurden kürzlich vorgestellt. Allerdings ist bei diesen in-line Methoden ein hoher optischer Kontrast zwischen dem Kern und dem Überzug notwendig, um die Filmdicke erfolgreich zu ermitteln.

1.3.4 Multivariate Datenanalyse

1.3.4.1 Einleitung

Besonders durch den vermehrten Einsatz der Spektroskopie in der chemischen Analytik erlangte die multivariate Datenanalyse (MVDA) in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung. Heute wird sie neben der chemischen und pharmazeutischen Industrie auch in der Lebensmittelindustrie, den Geo- und Biowissenschaften und in der Medizin eingesetzt. Bei der MVDA geht es darum, aus einer großen Zahl von Messwerten die relevanten Informationen herauszufinden. Es findet also eine Informationsverdichtung oder auch eine Datenreduktion statt [26]. die Variablen. den gleichen Informationsgehalt haben, werden Hauptkomponenten (Faktoren) zusammengefasst. Ein Objekt kann durch diese wenigen Hauptkomponenten ebenso gut beschrieben werden wie durch die große Anzahl Variablen. Anhand der Hauptkomponenten können qualitative oder multivariate Modelle erstellt werden. Die quantitative qualitative Hauptkomponentenanalyse (PCA, engl. Principle Component Analysis) dient der Klassifizierung von großen Datenmengen. Die Strukturgleichungsmodelle, zu denen auch die Projektion auf latente Strukturen (engl. Partial Least Squares (PLS)) gehört, dienen der multivariaten Regression.

1.3.4.2 Hauptkomponentenanalyse (PCA)

Bei der Hauptkomponentenanalyse werden aus den gemessenen Ausgangsdaten (Variablen), neue sogenannte latente Variablen berechnet, die Hauptkomponenten oder Faktoren genannt werden. Um die Faktoren zu bestimmen, wird die Richtung der maximalen Varianz in den Originaldaten gesucht. Dabei bildet die erste Hauptkomponente die Linie durch den Datenschwarm, deren Residuenquadrate die kleinste Summe bilden. Die erste Hauptkomponente liegt immer in der Richtung der maximalen Varianz. Die zweite Hauptkomponente liegt orthogonal zur ersten in Richtung der zweitgrößten Varianz. So entsteht ein neues Koordinatensystem, das Ausgangsdaten genauso gut oder besser beschreibt. Die Koordinatenachsen tragen oft nur unwesentlich zur Gesamtvarianz der Daten bei. Daher kann auf sie verzichtet werden und es kommt zur Datenreduktion. Es folgt die Transformation der Ursprungsdaten in den neuen Faktorraum. Dafür wird jedes Objekt auf jeden Faktor abgebildet und es werden die Koordinaten im neuen Koordinatensystem berechnet. Die berechneten Koordinaten im Faktorraum werden

auch Faktorwerte genannt. Im weiteren Verlauf dieser Arbeit werden die Faktorwerte mit dem englischen Begriff Scores bezeichnet. Die Faktorwerte bilden die Matrix T, die genauso viele Zeilen hat wie die Originalmatrix X Objekte. Die Anzahl der Spalten der T Matrix entspricht der Zahl der verwendeten Hauptkomponenten.

Des Weiteren können die Faktoren über einen Algorithmus zur Eigenwertberechnung bestimmt werden. Dabei bildet jeder Eigenwert und sein zugehöriger Eigenvektor eine Hauptkomponente. Der Eigenwert gibt an, wie viel Anteil diese Hauptkomponente an der Gesamtvarianz der Originaldaten hat. "Je höher der Eigenwert, desto mehr Gesamtvarianz wird erklärt, desto wichtiger ist der Faktor, um die Originaldaten zu beschreiben"[26]. Diese Faktoren werden in der Faktormatrix P zusammengefasst. In der P Matrix bildet jeder Faktor eine Spalte und die Anzahl der Zeilen wird durch die Anzahl der Variablen (Spalten) in der Originalmatrix bestimmt. Die Elemente der Spalten in der Matrix P werden auch Faktorladungen genannt. In dieser Arbeit wird der englische Begriff Loadings verwendet. Für die Hauptkomponentenanalyse werden meistens weniger Faktoren verwendet als aufgrund der Originaldaten möglich wäre. Dann wird der Teil der Originaldaten, der durch die Hauptkomponenten nicht erklärt wurde, in der Residualmatrix E zusammengefasst. Die Matrix E hat genau so viele Zeilen und Spalten wie die Ausgangsmatrix X. Über die Faktoren und Scores lässt sich die Datenmatrix X weitgehend vollständig reproduzieren. Die Matrix E beinhaltet nur noch die Differenz zwischen der originalen X-Datenmatrix und der reproduzierten X'-Datenmatrix.

1.3.4.3 Partial Least Squares (PLS) Regression

Die Partial Least Square Regression ist seit Mitte der 80er Jahre zu einer Standardmethode geworden, um chemische oder physikalische Eigenschaften aus Spektren zu kalibrieren. Vor allem durch die häufige Anwendung der NIR-Spektroskopie in der Chemie, kam es zur Verbreitung dieser Methode [26]. Bei der PLS-Regression wird der Zusammenhang zwischen einer Zielgröße Y (z.B. die Filmdicke) und vielen Messgrößen X (z.B. Spektren) bestimmt. Es wird von der Datenmatrix X mit den Dimensionen N (Objekte) x M (Spektrenwerte) und den Zielgrößen in der Matrix Y und den Dimensionen N x K (Anzahl der Zielgrößen) ausgegangen. Für beide Datenmatrizes wird jeweils eine Hauptkomponentenanalyse (PCA) durchgeführt. Das Besondere an der PLS-Regression ist, dass die PCA der X-Daten Informationen aus den Y-Daten erhält und umgekehrt. Die Schnittstelle zwischen den beiden Datenmatrizes ist die Matrix der Wichtungsvektoren oder auch W-Matrix genannt. Sie stellt die Verbindung zu den Zielgrößen (Y-Daten) her.

1.4 Raman Spektroskopie

1.4.1 Grundlagen der Raman Spektroskopie

Die Raman-Spektroskopie beruht auf dem 1928 durch den indischen Physiker C.V. Raman nachgewiesenen Raman-Effekt. Dieser Effekt ist ein Streuphänomen, das entsteht, wenn ein Lichtstrahl durch eine Probe tritt. Der größte Anteil des Lichtes geht ungehindert durch die Probe hindurch und nur ein geringer Teil wird gestreut. Das Streulicht lässt sich in die elastische Rayleigh- und in die inelastische Raman-Streuung unterteilen. Die Rayleigh-Streuung macht den Hauptteil des Streulichtes aus und entsteht durch elastische Stöße zwischen Photon und Materie. Das Photon wird dann mit gleicher Energie in einem beliebigen Raumwinkel reflektiert. Beim inelastischen Stoß, der mit dem Raman-Effekt verbunden ist, ändert sich die Energie des Photons. Hierbei geht das Molekül vom Schwingungsgrundzustand in einen nichtstationären elektronisch angeregten Zustand über. Das gestreute Licht ist hier gegenüber dem Erregerlicht um einen bestimmten Frequenzbetrag verschoben (Raman-Shift). Diese Verschiebung ist unabhängig von der Anregungsfrequenz und charakteristisch für das streuende Molekül.

Die Raman-Streuung lässt sich unterteilen in Stokes- und Antistokes-Raman-Streuung. Bei der Stokes-Streuung befindet sich das Molekül auf einem höheren Energieniveau und das Streulicht hat somit eine niedrigere Frequenz als das Erregerlicht und ist energieärmer. Bei der Antistokes-Streuung wird ein niedrigeres Energieniveau erreicht und das Streulicht hat dadurch eine höhere Frequenz und ist energiereicher. Das Intensitätsverhältnis von Antistokes-Linien und Stokes-Linien ist abhängig von dem Verhältnis der Moleküle im angeregten Schwingungszustand und im Grundzustand. Da die meisten Moleküle bei Raumtemperatur im Grundzustand vorliegen, ist die Intensität der Stokes-Linien größer als die der Antistokes-Linien. Das intensivere Stokes-Spektrum wird meistens für analytische Zwecke verwendet, wohingegen das restliche Spektrum (Rayleigh-Linien, Antistokes-Bereich) nicht angezeigt wird. Die Rayleigh-Streuung wird im Spektrum durch die Linien nahe dem Nullpunkt sichtbar.

Die Intensität I der Ramanstreuung ist abhängig von

$$I \sim v^4 I_0 N \left(\frac{\partial \alpha}{\partial q}\right)^2$$

v – Frequenz des anregenden Lasers

 I_0 – Intensität des anregenden Lasers

N – Anzahl der streuenden Moleküle

 $(\partial \alpha / \partial q)$ – Polarisierbarkeitsänderung

Für das Auftreten des Raman-Effektes muss sich die Polarisierbarkeit des Moleküls während des Schwingungsvorganges ändern. Raman-aktiv sind Schwingungen, die symmetrisch zum Symmetriezentrum sind. Das Molekül wird hierbei gestaucht oder gestreckt, wodurch sich die Polarisierbarkeit ändert. Die Elektronendichte im Element ändert sich. Alle Schwingungen asymmetrisch zum Symmetriezentrum sind in der Raman-Spektroskopie verboten.

Durch die Bestrahlung mit monochromatischem Licht kann es zu Fluoreszenzerscheinungen kommen. Dieser Vorgang ist bei der Raman-Spektroskopie unerwünscht, da die aus der Fluoreszenz resultierende Emissionsstrahlung das Raman-Spektrum überlagert. Wird das Molekül durch die Anregungsstrahlung in ein Schwingungsniveau des ersten angeregten Elektronenzustands (E1) angehoben und fällt dann in den Schwingungsgrundzustand (E0) zurück, entsteht Fluoreszenz.

Die Raman-Spektroskopie hat verschiedene Vorteile gegenüber anderen analytischen Methoden. So können Raman-Spektren von Substanzen unabhängig von deren Zustand (gasförmig, flüssig, im gelösten Zustand, halbfest, fest, kristallin, faserig oder filmförmig) aufgenommen werden. Zudem sind Messungen kontaktfrei und ohne Probenvorbereitung möglich. Die Raman-Banden des Arzneistoffs sind meist stärker als die der potentiell störenden Hilfsstoffe und können dadurch leicht unterschieden werden. Außerdem ist die Raman-Spektroskopie sensitiv gegenüber den symmetrischen Schwingungen des Kohlenstoffgerüsts der Moleküle, sodass auch unterschiedliche polymorphe Formen erfasst werden können [27, 28].

1.4.2 Raman-Analysatoren

Abbildung 3 zeigt den verwendeten in-line Prozessanalysator, der mit Hilfe der Raman-Spektroskopie arbeitet. Er besteht aus einem Computer, einer Basiseinheit und einem optisches System mit einem Sondenkopf. Die Basiseinheit besteht aus einem Laser, einem Wellenlängenseparator und einem Detektor. Der Sondenkopf ist über ein Glasfaserkabel mit der Basiseinheit verbunden und kann direkt in den eingebracht die Herstellungsprozess werden. Besonders Entwicklung der Glasfaserverbindung zwischen der Optik und der Basiseinheit war für Herstellung von Raman-Analysatoren mit flexiblem Sondenkopf ausschlaggebend [29]. Dieser oder ähnliche Raman-Analysatoren wurden, mit unterschiedlicher Zielsetzung, als in-line PAT tools im Kleinmaßstab in unterschiedlichen Bereichen [30-34],der pharmazeutischen Industrie eingesetzt: Mischversuche Wirbelschichtgranulationen [35-38],Trocknungs-[39,40] oder Gefriertrocknungsvorgänge [41-44], Pelletierungen [45] und Schmelzextrusionen [46] wurden damit untersucht. Auch bei der Beschichtung von Tabletten und Pellets wurden bereits Raman-Analysatoren als PAT Instrumente eingesetzt (siehe 1.6).

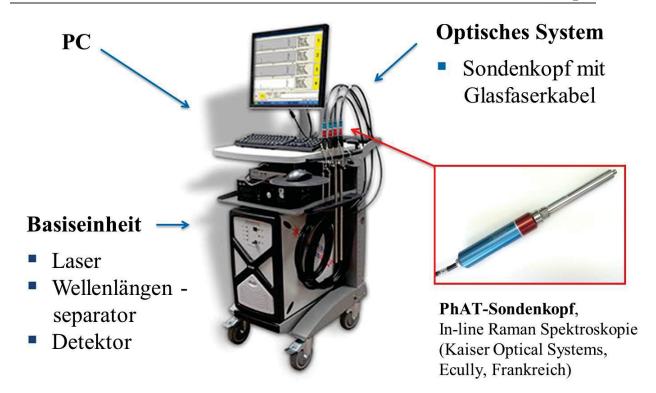
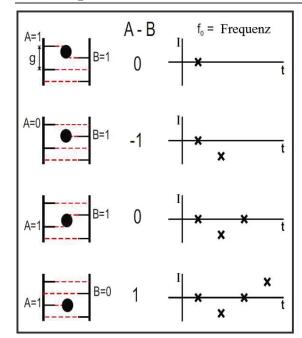


Abbildung 3: RXN2-Raman-Analysator mit der Einteilung: PC, optisches System, Basiseinheit und PhAT-Sondenkopf (Foto des Analysators: www.kosi.com).

1.5 Optisches Ortsfilter-Verfahren

1.5.1 Grundlagen des optischen Ortsfilter-Verfahrens

Das modifizierte, optische Ortsfilter-Verfahren (engl. spatial filtering velocimetry, SFV) liefert Sehnenlängen von bewegten Partikeln, indem deren Geschwindigkeit und Flugzeit berechnet werden, sobald sie ein Laserfeld passieren. Die modifizierte SFV-Technik beruht auf der konventionellen Geschwindigkeitsmessung mittels faseroptischen Ortsfilter- Geschwindigkeitsmessern. Aizu und Asakura teilen diese Geschwindigkeitsmesser anhand ihrer Konfiguration in vier Gruppen ein: der Transmissions-Raster-Typ, der Detektor-Typ, der Spektral-Raster-Typ und der Optische-Faser-Typ [47]. Der Optische-Faser-Typ wurde als vorteilhaft beschrieben wegen seiner Flexibilität und Stabilität des optischen und mechanischen Systems. Das SFV-Messsystem wurde mit einer Technik, genannt faseroptisches Punkt-Scanning (engl. fiber optical spot scanning, FSS), weiter modifiziert, um neben der Partikelgeschwindigkeit auch die Partikelgröße zu messen. Die Flugzeit eines bewegten Partikels durch eine einzelne optische Faser wird durch die FSS-Technik erfasst. Die Sehnenlänge wird dann anhand dieser einzelnen Impulszeit und der Partikelgeschwindigkeit berechnet (Abbildung 4).



Partikelgeschwindigkeit v = f * gSehnenlänge x = v * t - d

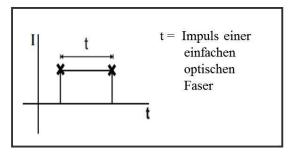


Abbildung 4: SFV-Messprinzip. Abschattung der Laserschranken durch einen Partikel und die dazugehörige Frequenz (links). Messung der Flugzeit an einer einfachen optischen Faser (unten rechts). Berechnung der Partikelgeschwindigkeit durch die Frequenz (f) und den Abstand zwischen den optischen Fasern (g) (oben rechts). Berechnung der Sehnenlänge durch die Partikelgeschwindigkeit (v), die Flugzeit (t) und den Durchmesser der optischen Faser (d) (oben rechts). Abzisse: t=Zeit, Ordinate: I=Stromstärke

1.5.2 Parsum[®]-Sonde

Um die Partikelgröße in-line zu erfassen, wurde die modifizierte SFV-Technik in eine handliche Stabsonde implementiert. Diese Parsum[®]-Sonde ist mit einem Disperser ausgestattet, der den Messspalt umschließt. Die eintretende Druckluft wird durch den Disperser so formiert, dass der Partikelstrom verdünnt und der Flugweg der Partikel zentriert wird. Zudem werden die beiden Saphirfenster hinter denen sich die Laseroptik befindet, von Staub und Coatingdispersion frei gehalten (Abbildung 5).

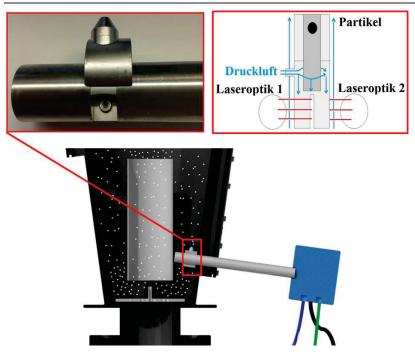


Abbildung 5: SFV-Sonde in der Expansionskammer des GPCG1-Wirbelschichtgeräts (unten). Bild des Dispersers (oben links) und schematischer Aufbau des Dispersers (oben rechts).

Allerdings ist die Partikeltrajektorie immer noch zufällig positioniert. Die Parsum[®]-Sonde Verteilungen, die mit der vermessen werden, Sehnenlängen-Verteilungen und die Sehnenlänge ist ein zufälliger Schnitt durch den Partikel. Unter Berücksichtigung dieser Tatsache berechnete Petrak eine mögliche Sehnenlängen-Dichteverteilung von engverteilten Glaskügelchen und fand eine gute Übereinstimmung zwischen der berechneten und der gemessenen Verteilung [48]. In einer anderen Studie wurden die Eigenschaften der Sehnenlängen untersucht und es wurde darauf hingewiesen, dass die Sehnenlängenverteilung die zugrundeliegende Partikelgrößenverteilung nicht klar wiederspiegelt [49]. Darum wurde von Fischer et al. [50] ein mathematischer Ansatz entwickelt, um die SFV-Sehnenlängenverteilung in eine Partikelgrößenverteilung zu transformieren.

Die individuellen Werte, die von der Parsum[®]-Sonde erfasst werden, werden kontinuierlich in einen flexiblen Ringspeicher geschrieben. In der Literatur wurde erwähnt, dass die gewählte Ringspeichergröße Einfluss auf die Latenzzeit der Sonde hat und in Vorversuchen wurden Untersuchungen über die optimale Ringspeichergröße gemacht [50].

1.6 Stand der Technik

Bei dem Überziehen von Tabletten in einem Trommelcoater ist die Raman-Spektroskopie bereits ein praktikables Instrument für die at-line [51-57] und in-line [54, 56, 58, 59] Bestimmung der Filmeigenschaften von funktionellen oder aktiven (wirkstoffhaltigen) Coatings. Der Endpunkt des Coatingprozesses [51], die Filmdicke

[59] oder, im Fall eines aktiven Coatings der Arzneistoffgehalt [54, 58] konnten mittels Raman-Spektroskopie bestimmt werden. Ein großer Vorteil für die in-line Ramananalyse in einem Trommelcoater ist das dichte und homogene Tablettenbett. Im Gegensatz dazu erschwert das diffuse Pelletbett in einem Wirbelschichtgerät die in-line Messungen. Trotzdem implementierten Bogomolov et al. einen in-line Raman-Analysator erfolgreich in einen Wuster-Coatingprozess [60]. Es konnte gezeigt werden, dass sich die Filmdicke anhand der Raman-Spektren vorhersagen lässt. Allerdings fehlte in dieser Studie eine adequate Referenzmethode für die Filmdickenbestimmung. Die Spektren wurden lediglich mit der Menge der versprühten Coatingdispersion korreliert.

Knop und Kleinebudde bewerteten unterschiedliche Referenzmethoden für die Filmdickenbestimmung [61]. Ein großer Nachteil vieler dieser Methoden ist jedoch, dass ein Probenzug notwendig ist oder dass sie nur an einzelnen Tabletten oder durchgeführt werden können. Inderzeitigen Studien Partikelgrößenmessung in-line mit Methoden, basierend auf Bildanalyseverfahren, durchgeführt [25, 62, 63]. Diese Methoden brauchen allerdings starke Lichtquellen, sodass die zusätzliche Einbringung einer Raman-Sonde nicht möglich wäre. Der inhärent schwache Raman-Effekt wird durch die Photonen, die von der Lichtquelle emittiert werden, gestört. Das faseroptische Ortsfilterverfahren (SFV) bildet eine Alternative zu den Bildanalyseverfahren bei der in-line Partikelgrößenbestimmung, da es unabhängig von stark belichteten Bildern arbeitet.

Bei der Wirbelschicht-Granulation wurde kürzlich die SFV-Sonde implementiert [64-70]. In diesen Studien wurde die Sonde in den Partikelstrom an der Innenwand des Granulators eingebracht. Die erhaltenen SFV-Daten verbesserten das Verständnis über den Einfluss der Prozessvariablen. Es wurden Systeme für modelbasierte Prozesskontrolle, wie DoE (Design of Experiments) oder univariate und multivariate PLS, verwendet. Plitzko und Dietrich befassten sich mit der in-line Überwachung des Sprühsystems während des Wurster-Coatings von Pellets und konnten frühzeitig die Agglomeratbildung mit der Parsum[®]-Sonde erkennen [71]. Auch in der Studie von Hudovornik et al. wurden unerwünschte Ereignisse, wie der Abrieb der Pellets und die Agglomeratbildung, untersucht [72]. In dieser Studie kam zudem eine in-line NIR (Nahinfrarot)-Sonde in Kombination mit der Parsum[®]-Sonde zum Einsatz. Es konnten der Wassergehalt und die Filmdicke mit der NIR-Sonde vorhergesagt werden.

16 Ziele der Arbeit

2 Ziele der Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit ist es, das Aufbringen von funktionellen Überzügen auf arzneistoffhaltige Pellets mit Hilfe der in-line Raman-Spektroskopie zu überwachen. Die Filmdicke soll anhand der Raman-Spektren vorhergesagt werden und es soll der Prozessendpunkt ermittelt werden. Mit dem modifizierten, Ortsfilterverfahren als Referenzmethode wird das Partikelwachstums at-line und inline bestimmt. Für die in-line Analyse wird die Parsum®-Partikelmesssonde zusätzlich zur Raman-Sonde in das Wirbelschichtgerät eingebracht. Aus den von der Parsum[®]-Sonde erhaltenen Partikelgrößen wird die Filmdicke berechnet. Die Richtigkeit dieser Partikelgrößen soll mit Hilfe einer geeigneten off-line Methode überprüft werden. Zudem soll der Einfluss der Ringspeichergröße der Parsum[®] -Sonde bewertet werden und der Effekt von Prozessparametern, wie Volumenstrom und Sprührate, auf die Partikelgrößenmessung untersucht werden.

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 At-line Partikelgrößenmessung

Pharmazeutische Pellets werden in Wirbelschichtverfahren mit Polymerdispersionen besprüht. Die Tropfen des Sprühnebels legen sich auf die Kerne und spreiten auf der Oberfläche. Durch kontinuierliche Trocknung bildet sich ein zusammenhängender Polymerfilm, der durch wiederholtes Auftragen von Flüssigkeitstropfen an Dicke gewinnt. Die SFV-Stabsonde (Parsum[®]-Sonde), die eigentlich für den in-line Betrieb bestimmt ist, wurde in dem folgenden Versuch at-line Partikelgrößenbestimmung während der In Pelletbeschichtung verwendet. bestimmten Zeitabständen wurden dafür Proben aus dem laufenden Coatingprozess gezogen und mit der SFV-Sonde im at-line Betrieb vermessen. Die ermittelten Werte wurden mit denen verglichen, die, ebenfalls at-line, mit dem dynamischen Bildanalyseverfahren (mittels CamsizerXT®) erfasst wurden. Es soll überprüft werden, ob die Parsum[®]-Sonde at-line richtige Partikelgrößen misst. Aus den Partikelgrößen sollen dann die Filmdicken berechnet werden können. Der Aufbau für einen at-line Betrieb wurde nach dem instrumentellen CamsizerXT[®]s entwickelt. Demnach besteht die Dispergiereinheit aus einem Trichter, der über einer vibrierenden Rinne angebracht ist. Die Rinne leitet die Partikel weiter zu einem zweiten Trichter über dem Dispergierer der Parsum® Sonde. Nach Passage des Dispergierers und des Messspalts der Sonde werden die Pellets in einer Schüssel aufgefangen und stehen so für erneute Messungen zur Verfügung (Abbildung 6). Einen ähnlichen Aufbau für at-line Messungen entwickelten Närvänen et al. [65].

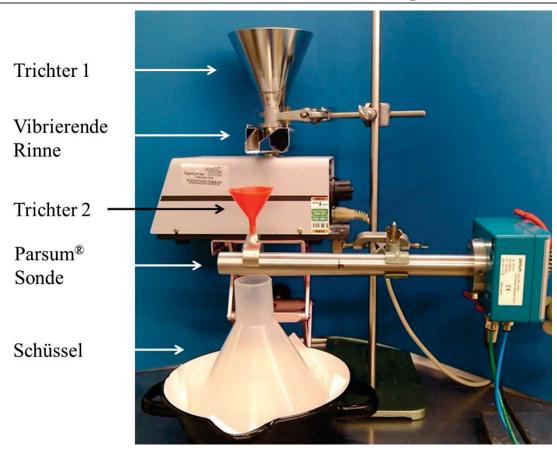
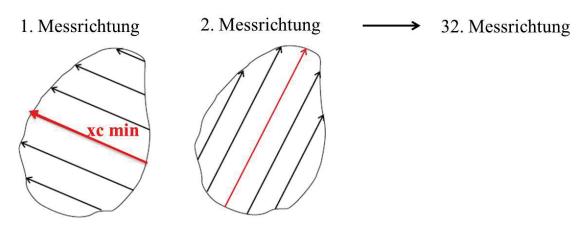


Abbildung 6: Instrumenteller Aufbau für den at-line Betrieb der SFV-Sonde mit einem Trichter, einer vibrierenden Rinne, einem zweiten Trichter, der Parsum[®] Sonde und einem Auffangbehältnis.

Die Dosierrate wurde sowohl bei der Rinne über der Parsum® Sonde als auch bei der Vibrationsrinne des CamsizerXT®s auf 5 g/min eingestellt. Der angegebene Wert für die Partikelgröße ist bei beiden Verfahren eine Sehnenlänge. Die SFV-Sonde berechnet die Sehnenlänge aus der Partikelgeschwindigkeit (v) und der Flugzeit des Partikels (t) (Abbildung 4). Bei der DIA-Methode werden Schattenprojektionen der Partikel durch zwei Kameras erfasst. Die Sehnenlänge (xc_{min}) ist definiert als die Breite der Partikelprojektion. Es ist die kleinste der maximalen Sehnenlängen, die in 32 Richtungen gemessen wurden (Abbildung 7). Diese Messrichtungen sind definiert durch die Ermittlung der Distanz zwischen den Randpixeln des Schattenbildes des Partikels. Dabei wird jeder Randpixel einmal mit jedem Randpixel verbunden, was in einer hohen Anzahl von gemessenen Abständen resultiert. Diese Distanzen werden von der Retsch®-Software in 32 Hauptgruppen sortiert und als "Messrichtung" bezeichnet.



Sehnenlänge xc min

Abbildung 7: Ermittlung der Sehnenlänge (xc min) [µm] – Messprinzip der dynamischen Bildanalyse (mittels CamsizerXT®). Abgebildet sind zwei von 32 möglichen Messrichtungen. Die Sehnenlänge ist die kleinste der maximalen Sehnenlängen, die in 32 Richtungen gemessen wurden.

Bei beiden Verfahren wurde der Median der Volumenverteilung als Partikelgröße definiert. Die absoluten Partikelgrößen der beschichteten und der unbeschichteten Pellets unterscheiden sich, wegen der unterschiedlichen Messtechnik der SFV-Sonde und des CamsizerXT®s (siehe 6.4 und 6.5), um etwa 10 µm zwischen den analytischen Methoden (Tabelle 1). In diesem Versuch wurden Zuckerpellets (Sugar Spheres Sanaq®) mit Eudragit® E PO im Wurster-Wirbelschichtverfahren (Glatt GPCG1) beschichtet.

Tabelle 1: Partikelgröße (D50 [µm]) der Sugar Spheres® vor und nach dem Beschichten mit Eudragit® EPO gemessen mit der dynamischen Bildanalyse (DIA) und der SFV-Sonde im at-line Betrieb.

Probenname	DIA-Partikelgröße [μm] (n=3; Mittelwert <u>+</u> Stabw)	SFV-Partikelgröße [μm] (n=3; Mittelwert <u>+</u> Stabw)	Proben- gewicht[g]
Sugar Spheres®	$785,3 \pm 0,8$	$775,9 \pm 1,1$	50,0
beschichtete Sugar Spheres®	$854,9 \pm 0,5$	$839,9 \pm 0,8$	50,0

Während des Coatingprozesses wurden zu acht Zeitpunkten Proben gezogen und atline mittels Parsum $^{\mathbb{G}}$ -Sonde und CamsizerXT $^{\mathbb{G}}$ vermessen (Tabelle 2). Bei fünf Wiederholungen pro Messung zeigten die SFV-Partikelgrößen Standardabweichungen von bis zu 5 µm. Demgegenüber konnten bei dem DIA-Verfahren Standardabweichungen kleiner als 1 µm erzielt werden. Der CamsizerXT $^{\mathbb{G}}$ liefert also präzisere Ergebnisse als die SFV-Sonde im at-line Betrieb zumindest bei kleineren Probenmengen (siehe bessere Ergebnisse in Tabelle 1 mit 50 g).

Probenname	DIA-Partikelgröße [μm] (n=5; Mittelwert <u>+</u> Stabw)	SFV-Partikelgröße [μm] (n=5; Mittelwert <u>+</u> Stabw)	Proben – masse [g]
Sugar Spheres®	$788,0 \pm 0,5$	$776,9 \pm 1,9$	5,02
Probe 1	$800,8 \pm 0,4$	$788,2 \pm 3.5$	3,05
Probe 2	$801,5 \pm 0,4$	$788,3 \pm 3,6$	4,15
Probe 3	$812,1 \pm 0,4$	$798,7 \pm 1,9$	4,33
Probe 4	820.7 ± 0.3	$806,2 \pm 2,9$	4,40
Probe 5	$832,0 \pm 0,6$	$817,5 \pm 3,9$	5,83
Probe 6	$843,6 \pm 0,4$	$827{,}0 \pm 4{,}9$	4,17
Probe 7	$850,1 \pm 0,5$	$832,3 \pm 2,6$	6,34
Probe 8	$856,4 \pm 0.4$	$838,2 \pm 2,6$	5,09

Tabelle 2: Partikelgrößen (D50 [µm]) der Sugar Spheres® nach acht Prozesszeitpunkten gemessen mit der dynamischen Bildanalyse (DIA) und der SFV-Sonde im at-line Betrieb.

Die Filmdicke wurde, basierend auf den Mittelwerten von fünf Messungen, wie folgt berechnet:

$$Filmdicke = \frac{(d \, \ddot{u}berzogene \, Pellets - d \, Sugar \, Spheres@)}{2}$$

wobei d die Partikelgröße (D50) ist.

Es konnte eine finale Filmdicke von etwa 30 µm anhand der Partikelgrößen bei beiden Verfahren errechnet werden und die Filmdicke wuchs zwischen den Probenzügen in der Sprühphase um etwa 5 µm (Abbildung 8). Diese Ergebnisse zeigen, dass die Parsum[®]-Partikelmesssonde für die at-line Partikelgrößenbestimmung bzw. für die Filmdickenbestimmung eingesetzt werden kann. Allerdings muss damit gerechnet werden, dass die Messwerte relativ stark um den Mittelwert streuen.

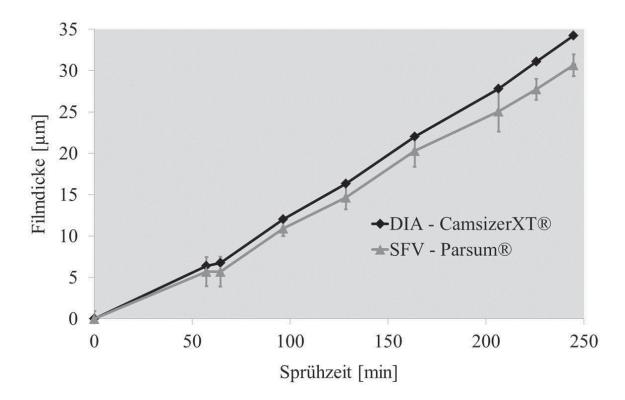


Abbildung 8: Berechnete Filmdicke $[\mu m]$ in der Sprühphase. Partikelgrößen (D50 $[\mu m]$) für die Berechnung der Filmdicke wurden at-line ermittelt durch die dynamische Bildanalyse (DIA) und das optische Ortsfilterverfahren (SFV).

3.2 In-line Versuchsaufbau im Glatt GPCG1 Wirbelschichtgerät

Die Versuche, die in-line im Glatt-GPCG1-Wirbelschichtgerät durchgeführt wurden, lassen sich wie folgt beschreiben. Die in die Wirbelkammer eingebrachte Raman-Sonde erfasst die charakteristischen Raman-Banden der Kerne und detektiert über die Prozesszeit die Veränderung dieser Spektren durch den Filmauftrag. Es soll überprüft werden, ob sich anhand der Spektren die Filmdicke bestimmen lässt. Dazu erfasst die Parsum®-Partikelmesssonde gleichzeitig die stetig wachsende Partikelgröße, aus der sich dann die Filmdicke berechnen lässt. Die Raman-Spektren lassen sich anschließend mit den Referenzwerten, den Filmdicken, multivariat korrelieren.

Die Raman-Sonde (PhAT Sonde) und die Partikelmesssonde (Parsum[®]) sind an zwei unterschiedlichen Stellen in das Wirbelschichtgerät eingebracht. Die Positionen sind so gewählt, dass die Pellets während des Prozesses die Messzonen der Sonden passieren. Dazu wurden die Öffnungen der beiden Sichtfenster des Coaters als Einlass für die Sonden genutzt. Das untere Fenster befindet sich auf einer Höhe von 5 cm und das obere befindet sich um ca 120° vom unteren entfernt auf einer Höhe

von 23 cm (Abbildung 9). Die beiden Plexigläser wurden aus der Fassung entfernt und durch lichtundurchlässige Kunststoffeinsätze mit Bohrung ersetzt. Licht darf nicht in die Wirbelkammer eintreten, um Störungen des Raman-Spektrums durch Lichteinfall auszuschließen. Durch diese 25 mm weiten Bohrungen konnten die beiden Stabsonden in die Wirbelkammer des Coaters eingebracht werden (Abbildung 10).

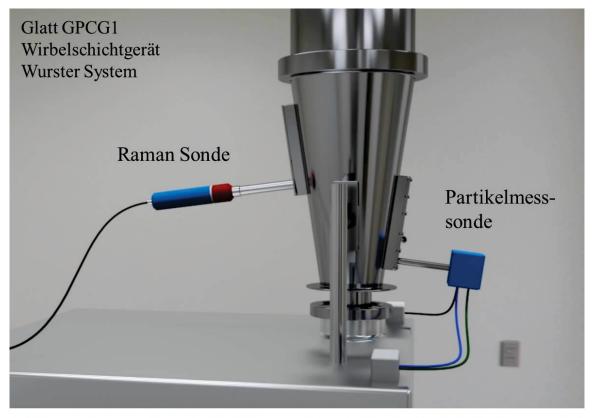


Abbildung 9: Sondenpositionen im GPCG1-Glatt-Wirbelschichtgerät. (Grafische Realisierung mittels: Autodesk Inventor, mit Hilfe von A. Madani und P. Regier, Universität Duisburg/Essen)

Bei einem virtuellen Schnitt durch die Expansionskammer (Abbildung 10) sieht man schematisch den inneren Aufbau der Kammer und die Sonden im Querschnitt. Bei dem Wirbelschichtgerät wird Luft in einem Gebläse beschleunigt und durch ein Heizaggregat erwärmt. Die temperierte Zuluft strömt dann von unten durch den perforierten Zuluftboden in die Wirbelkammer. Die Pellets werden dadurch in Bewegung gebracht und über die Prozesszeit in Bewegung gehalten. Die Luft wird anschließend abgesaugt, sodass in der Kammer ein Unterdruck herrscht. Es wird mit dem Wurster-Verfahren, einem bottom-spray-Verfahren, gearbeitet. Dabei befindet sich im Inneren des Arbeitszylinders ein Steigrohr, der sogenannte Wurster-Einsatz, durch den die Bewegungsrichtung der Kerne gesteuert wird. Unterhalb des Steigrohrs, in der Mitte der Bodenplatte befindet sich eine Zweistoffdüse. Durch die Düse wird die Coatingdispersion in das Steigrohr gesprüht, in dem die zu überziehenden Kerne in schneller Bewegung aufsteigen. Durch nachströmende warme Luft werden die Pellets getrocknet. Nach Passage des Wurster-Einsatzes

fallen die Kerne seitlich entlang der Zylinderwand wieder zu Boden, um dann erneut durch das Steigrohr nach oben transportiert zu werden. Die perforierte Bodenplatte hat im Zentrum mehr bzw. größere kreisförmige Öffnungen als am Rand, damit die Pellets im Zentrum des Steigrohrs beschleunigt werden.

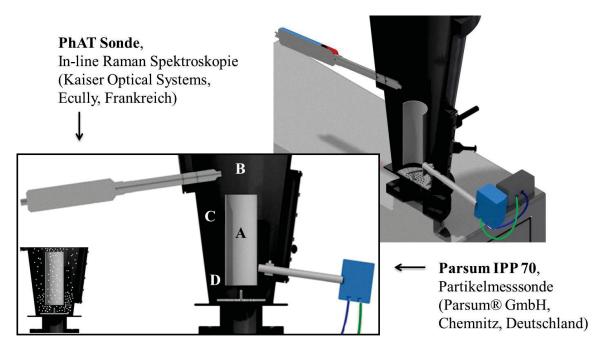


Abbildung 10: Querschnitt des GPCG1-Glatt-Wirbelschichtgeräts mit zwei Sondensystemen. Zonen im Wurster-Wirbelschichtsystem: A=up-bed-Zone, B=Zone mit verlangsamter Aufwärtsbewegung, C=down-bed-Zone, D=kompaktes Produktbett. (Grafik: Autodesk Inventor, mit Hilfe von A. Madani und P. Regier, Universität Duisburg/Essen)

Die Kerne bewegen sich im Wurster-Prozess durch vier Zonen (Abbildung 10). In (up-bed-Zone) werden sie besprüht und erreichen Geschwindigkeit. In Zone B (Zone mit verlangsamter Aufwärtsbewegung) verlieren sie an Auftriebskraft und fliegen in einer parabolischen Bewegung Richtung Zone C (down-bed-Zone). Dort bewegen sie sich mit dem wirbelnden Produktbett weiter abwärts. Zone D bildet das kompakte Produktbett, indem die Geschwindigkeit der Kerne ihr Minimum erreicht. Die Raman-Sonde wurde oberhalb des Wurster-Einsatzes auf einer Höhe von 23 cm eingesetzt. An dieser Stelle wird der Partikelstrom in Zone B erfasst. Im Gegensatz zu der Anwendung der Sonde bei der Tablettenbeschichtung im Trommelcoater [51, 54, 58, 73] wird allerdings nicht in einem dichten Materialbett detektiert, sondern in einer diffusen Partikelfontaine (Abbildung 11). Dies hat zur Folge, dass die Intensität der Raman-Banden stark reduziert ist. In Abbildung 12 sieht man ein Spektrum von Pellets, das off-line aufgenommen wurde und im Vergleich eines, das in-line im Partikelstrom erfasst wurde. Man erkennt, dass die Intensitäten der Raman-Banden um das 6 fache geringer ausfallen, wenn die Sonde auf die Partikelfontaine und nicht auf ein kompaktes, ruhendes Pelletbett ausgerichtet ist.

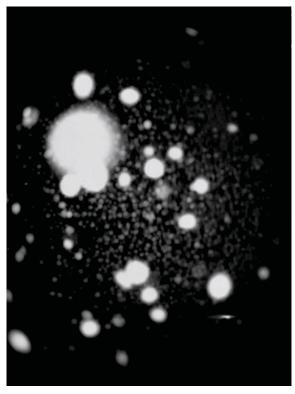


Abbildung 11: Pelletfontaine am Wurster-Ausgang. Aufnahme mit einer Hochgeschwindigkeitskamera (SpeedCam EoSens mini 2, HS Vision, Karlsruhe, Deutschland).

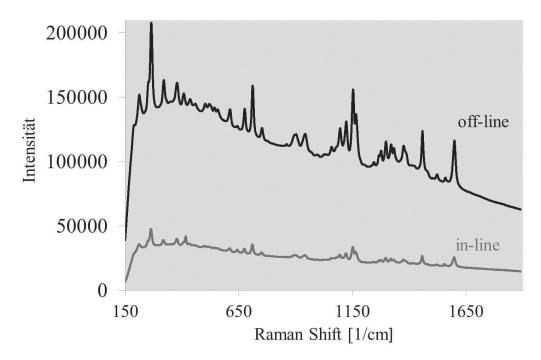


Abbildung 12: Raman-Spektren von HCT-Pellets in-line (Messdauer: $55~\mathrm{s}$) und off-line (Messdauer: $10~\mathrm{s}$) aufgenommen.

3.3 Richtigkeit der Partikelgrößenmessung

3.3.1 Richtigkeit der Partikelgrößenmessung

Die folgenden Ergebnisse wurden im Oktober 2014 im European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics veröffentlicht [74]. Es wurden unterschiedliche Pelletkerne (siehe 6.1)mit Coating-Dispersionen unterschiedlicher Zusammensetzung (siehe 6.2) befilmt. In Versuch 1 wurden mit HCT beschichtete Kerne mit Eudragit® EPO befilmt. In den Versuchen 2-4 kamen Pelletkerne bestehend aus Theophyllin zum Einsatz. Diese wurden mit einer Mischung aus Eudragit® RL 30D und RS 30D überzogen. Dabei enthielt die Coating-Dispersion in Versuch 2 das Antiklebemittel Talkum und die Dispersion in Versuch 4 das Weißpigment Titandioxid. In Versuch 3 enthielt die Coating-Dispersion weder Talkum noch Titandioxid, sodass die Pellets mit einem klaren, farblosen Film überzogen wurden. Jeder Versuch wurde drei Mal mit den gleichen Einstellungen am Gerät wiederholt. Die Wiederholungen werden im weiteren Verlauf dieser Arbeit als Läufe bezeichnet. Es konnte gezeigt werden, dass die Parsum[®]-Partikelmesssonde richtige in-line Partikelgrößen liefert. In Abbildung 13 sind die Volumenverteilungen (q3), die at-line (a) (CamsizerXT[®]) und in-line (b) (Parsum[®]) erfasst wurden, beispielhaft an einem Lauf pro Versuch, dargestellt (Grafiken weiterer Läufe befinden sich im Anhang, Abbildung 46 und Abbildung 47). Die Theophyllin-Pellets, die in den Versuchen 2-4 verwendet wurden, weisen eine breite Partikelgrößenverteilung mit einer Tendenz zu kleineren Partikelgrößen auf. Im Gegensatz dazu sind die Partikelgrößen der mit HCT überzogenen Pellets aus dem Versuch 1 enger verteilt. Die Partikelgrößenverteilung verschiebt sich in allen Versuchen, wegen des Partikelwachstums in der Sprühphase, hin zu größeren Partikelgrößen. In den Versuchen 1 und 2 wird dies besonders deutlich, da eine höhere Sprührate von 7,9 g/min eingestellt war (Versuch 1 und 2). Die Parsum[®]-Sonde und die dynamische Bildanalyse mittels CamsizerXT[®] zeigen große Übereinstimmung bei der Partikelgrößenmessung. In Versuch 1 werden allerdings, mit relativ großer Häufigkeit, Pellets mit einer Partikelgröße von 500 µm mit der Parsum[®]-Sonde vermessen (Abbildung 13 b, Versuch 1). Die Partikelgrößenverteilungen, die mit dem optischen Ortsfilterverfahren vermessen wurden sind generell breiter, als die, die mit dem Bildanalyseverfahren erfasst wurden.

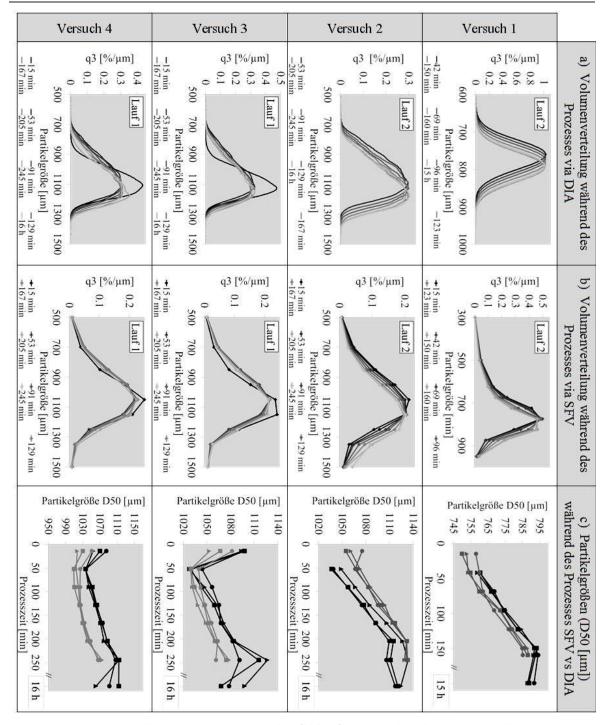


Abbildung 13: (a und b) Volumenverteilung (q3 [%/µm]) at-line (DIA) und in-line (SFV) während des Beschichtungsprozesses von Lauf 2 (Versuch 1, Versuch 2) und Lauf 1 (Versuch 3, Versuch 4) (schwarze Linien: Coating Start, hellgraue Linien: Coating Ende). (c) Partikelgröße (D50 [µm]) während des Prozesses, SFV vs DIA (schwarz: DIA, grau: SFV, Kreise: Lauf 1, Quadrate: Lauf 2, Dreiecke: Lauf 3) (Ringspeicher 50000 Partikel).

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde der Median der Partikelgrößenverteilung (D50) für weitere Untersuchungen genutzt und als Partikelgröße definiert. Im weiteren Verlauf dieses Textes werden das at-line Bildanalyseverfahren mittels CamsizerXT® mit DIA und das in-line Ortsfilterverfahren mit SFV abgekürzt. At-line wurde die Partikelgrößen von Proben mittels DIA gemessen und mit dem

konnte wegen der unterschiedlichen Methoden zur Generierung der Sehnenlängen keine absolute Übereinstimmung der Partikelgrößen erreicht werden. Dennoch zeigen die Ergebnisse in Abbildung 13 c einen vergleichbar steilen Anstieg der Partikelgröße während der Sprühphase. In Versuch 1 wurden vergleichbare Partikelgrößen mit beiden Methoden gemessen, da sehr sphärische und größenmäßig eng verteilte Starterkerne benutzt wurden.

Lauf 1, Versuch 1 wurde eine zeitliche Verzögerung, der Partikelwachstum stattfand, zu Beginn der Sprühphase beobachtet (Abbildung 15, Versuch 1, siehe z.B. 50 000 Ringspeichergröße). At-line konnte diese Beobachtung nicht bestätigt werden (Abbildung 13 c, Versuch 1). Daher wird angenommen, dass es sich dabei um einen Effekt der SFV-Technik oder um temporäre Effekte im Pelletbett, wie elektrostatische Interaktionen zwischen Partikeln, handelt. Eine zeitliche Verzögerung während der initialen Sprühphase wurde bereits mit der Parsum[®]-Sonde in Granulationsversuchen festgestellt [64]. In den Versuchen 3 und 4 wurde darum eine zusätzliche Probe nach der Vorheizphase entnommen und mit der DIA vermessen. Die D50-Werte der fortlaufend gezogenen Pellets sind gegenüber dem D50-Wert der unbeschichteten Kerne reduziert. Dies war anhand der in-line und at-line Partikelgrößen zu beobachten (Abbildung 13, Versuche 3 und 4). Diese Beobachtung stimmt gut mit den off-line Ergebnissen von Heinicke et al. [23] überein. In deren Studie wurde die ansteigende Partikelgröße während des Wurster Coatings mit der dynamischen Bildanalyse off-line ermittelt. Eine Abweichung der D50-Werte der unbeschichteten Kerne von der Ausgleichsgeraden durch die D50-Werte der hintereinander gezogenen beschichteten Pellets, konnte in den Versuchen von Heinicke et al. beobachtet werden. Als mögliche Ursachen wurden das Füllen von Tälern oder Poren auf der Oberfläche oder das Anlösen der Pelletoberfläche diskutiert. Die beobachtete Diskrepanz der Partikelgrößen von Lauf 3, Versuch 2 (Abbildung 13) zwischen den analytischen Methoden liegt wahrscheinlich an unterschiedlichen Partikelraten in der finalen Sprühphase und wird daher im Kapitel 3.5 diskutiert. Eine gute Reproduzierbarkeit des Prozesses wird durch die Ergebnisse von Lauf 1, 2 und 3 bestätigt. Während der 10 minütigen Trocknungsphase in Versuch 1 steigt oder fällt die Partikelgröße kaum (Abbildung 13 c, Versuch 1). Die detektierten Größenunterschiede in der finalen Ausheilphase in Versuch 3 könnten mit unterschiedlicher Abluftfeuchte zwischen den Läufen (Tabelle 16, Versuch 3, Ausheilphase) zusammenhängen und sind weniger stark in den SFV-Daten zu beobachten.

3.4 Einfluss der Ringspeichergröße

3.4.1 Einleitung

Die Parsum[®]-Messsonde arbeitet mit Hilfe eines Partikelringspeichers, um die Partikelgrößenverteilung über die Prozesszeit immer wieder neu zu berechnen. Dafür werden die individuellen Messwerte kontinuierlich in den Ringspeicher geschrieben. Sobald der Speicher mit Daten gefüllt ist, werden ältere Messwerte durch neue überschrieben (engl. FIFO buffer: first in / first out) (Abbildung 14). Die Größe des Ringspeichers ist verstellbar von etwa 1000 bis 2 Millionen individuelle Partikel. Die Partikelgrößenverteilung wird von allen sich im Ringspeicher befindlichen Messwerten pro Sekunde neu berechnet. Diese erste Partikelgrößenverteilung ist eine Anzahlverteilung, von der alle weiteren Darstellungsformen und charakteristischen Werte berechnet werden. In diesem Abschnitt soll untersucht werden, welche Auswirkungen die Größe des Partikelspeichers auf die gemessene Partikelgröße (D50) hat, und ob eine Füllung des Ringspeichers vor dem Prozess eine Verbesserung der Messergebnisse liefert.

Verstellbare Größe des Ringspeichers von etwa **1000 bis 2.000.000** individuelle Partikel

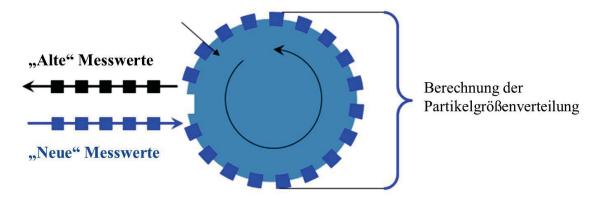


Abbildung 14: Schema des Partikelringspeichers (engl. FIFO buffer: first-in, first-out). (Grafik von der Parsum® GmbH)

3.4.2 Größe des Partikelringspeichers

Jeder Coatingprozess wurde mit drei unterschiedlichen Sonden-Einstellungen der Ringspeichergrößen von 200000, 100000 und 50000 für die Versuche 1 und 2 und von 50000, 30000 und 5000 für die Versuche 3 und 4 analysiert (Abbildung 15). Alle anderen Parameter (z.B. der Größenbereich, die Siebliste, das Datenspeicher Intervall) blieben gleich. Die Partikelgröße steigt während der Sprühphase fast linear an. Bei einer Ringspeichergröße von 50000 Partikeln, konnte in Versuch 2 die Ausheilphase klar von der Sprühphase unterschieden werden. Werden höhere

Speichergrößen eingestellt, verzögert sich die Antwort des SFV-Systems und die einzelnen Prozessphasen können nicht einfach unterschieden werden.

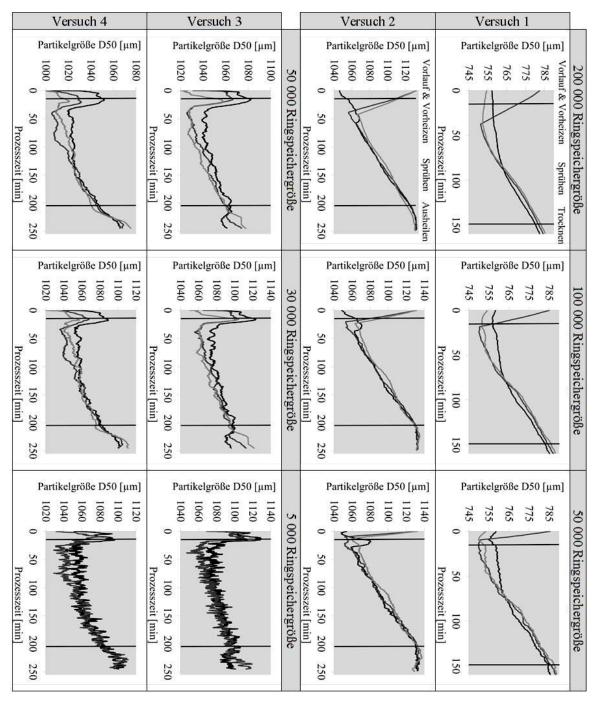


Abbildung 15: Partikelgrößen (D50 [µm]) während der Beschichtungsprozesse unter Verwendung unterschiedlicher Speichergrößen (schwarze Linie: Lauf 1, graue Linie: Lauf 2, hellgraue Linie: Lauf 3).

Um den Einfluss des Füllungsgrades des Partikelspeichers vor dem Coatingprozess zu beurteilen, wurden die Versuche zuerst ohne zuvor gefüllten Speicher durchgeführt (Versuch 3, Versuch 4). In diesen Versuchen wurde der Speicher während der Vorheizphase mit Partikeln gefüllt. Als zweites wurde in Lauf 2, Versuch 1 und in den Läufen 2, 3, Versuch 2 der Speicher mit den Partikeln gefüllt

belassen, die in der finalen Phase des vorherigen Laufs erfasst wurden. Zwischen den Läufen in Versuch 1 und Versuch 2 wurde die Sonde nicht aus dem Coater entfernt und sie wurde nicht nach dem vorhergehenden Lauf ausgeschaltet. Drittens wurde der Ringspeicher mit unbeschichteten Pellets gefüllt, bevor die Sonde in den Coater eingebracht wurde (Versuch 1, Lauf 1 und Versuch 2, Lauf 1). Dafür wurden Partikel über eine vibrierende Rinne in den Messspalt geleitet. Dieser off-line Versuchsaufbau ist vergleichbar mit dem von Närvänen et al. [65]. Zuletzt wurde der Speicher in-line während einer verlängerten Vorlaufzeit von 53 min mit Partikeln gefüllt (Versuch 1, Lauf 3).

Leicht fluktuierendes Partikelwachstum wurde während des Prozessbeginns erfasst, wenn der Speicher off-line mit unbeschichteten Partikeln gefüllt wurde. Allerdings sind die zum Schluss der Sprühphase erfassten Daten zwischen den Läufen vergleichbar und daher unabhängig von der Art der Ringspeicherfüllung. Schwankungen, die durch Fluktuationen in der Partikelrate bedingt sein könnten, waren dann besonders ausgeprägt, wenn die kleinste Ringspeichergröße gewählt wurde. Die Zeit, um den Partikelspeicher zu füllen, ist abhängig von der Partikelrate und diese wiederum ist stark vom Volumenstrom (siehe Abschnitt 3.5) abhängig. Bei einem Volumenstrom von 100 m³/h und 1 kg Pellets ist der Partikelspeicher mit einer Größe von 50000 Partikeln während der 15 minütigen Vorheizphase belegt. Der Ringspeicher soll möglichst noch vor der Sprühphase komplett belegt sein. Folglich sollte die Ringspeichergröße, unter Berücksichtigung des Volumenstroms, der Pelletbeladung und der Vorheizzeit, an jeden Prozess individuell angepasst werden.

3.5 Einfluss des Volumenstroms

Die Ergebnisse, die in Abbildung 16 zusammengefasst wurden, zeigen deutlich, dass die Anzahl von Partikeln, die pro Sekunde von der SFV-Sonde vermessen wurde (Partikelrate), stark vom Volumenstrom abhängig ist. Das heißt je höher die Schwankungen des Volumenstroms, desto höher sind auch die Schwankungen der Partikelrate (siehe Versuch 1 vs Versuch 4). Geringe Unterschiede in den Partikelraten (Abbildung 16) zwischen den Läufen eines Versuchs resultierten nicht in unterschiedlichen finalen Partikelgrößen (Abbildung 15). Zum Beispiel wird dies in Versuch 2, Lauf 3 deutlich; die Partikelrate wird geringer aber die Partikelgröße verändert sich nicht. Um zu überprüfen, ob größere Unterschiede in der Partikelrate zu variierenden in-line Partikelgrößen führen, wurde eine progressive Filterblockade in Versuch 3 Lauf 2 und 3, induziert. Als Folge nehmen der Volumenstrom und die Partikelrate über die Prozesszeit ab (Abbildung 16, Versuch 3). Die finalen Partikelgrößen (Abbildung 15, Versuch 3, Ringspeichergröße 50 000) in diesen Läufen waren nur ein wenig kleiner (~1060 μm) als die, die in Lauf 1 (~1064 μm)

gemessen wurden. Dem
gegenüber sind die finalen Partikelgrößen in Versuch 4, die von Beginn an bei einem Volumenstrom von ~70 m³/h vermessen wurden, signifikant kleiner (~1045 µm) im Vergleich zu denen aus Versuch 3, obwohl die gleiche Sprührate von 4.8 g/min eingestellt war.

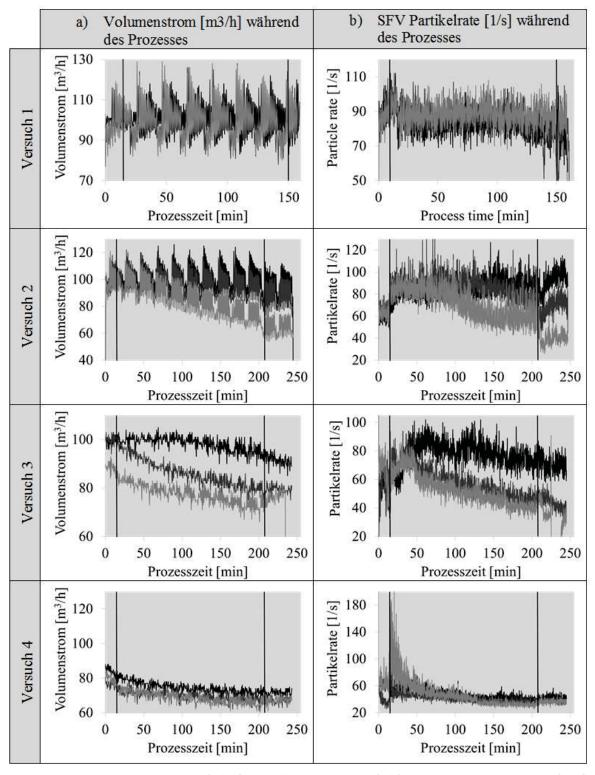


Abbildung 16: (a) Volumenstrom [m³/h] und (b) Partikelrate [1/s] während der Prozesszeit [min] (schwarze Kurven: Lauf 1, graue Kurven: Lauf 2, hellgraue Kurven: Lauf 3).

3.6 Bestimmung der Filmdicke

In allen Versuchen wurde die Partikelgröße mit großer Übereinstimmung zwischen den Läufen in der finalen Sprühphase gemessen. Diese Tatsache wurde ausgenutzt, um die Filmdicke zu ermitteln, indem das Partikelwachstum aus dem Ende der Sprühphase linearisiert und extrapoliert wurde. Die entsprechenden extrapolierten Achsenabschnitte definieren die initiale Partikelgröße der unbeschichteten Pellets. Die Filmdicke wurde basierend auf den gemessenen Partikelgrößen wie folgt berechnet:

$$Filmdicke = \frac{(d \, \ddot{u}berzogene \, Pellets - d \, nicht \, \ddot{u}berzogene \, Pellets)}{2}$$

wobei d die Partikelgröße (D50) ist. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Ergebnisse der Filmdickenbestimmung basierend auf SFV- und DIA-Partikelgrößen (D50 $[\mu m]$).

	Lauf	Initiale Partikelgröße [µm] (extrapolierter Achsenabschnitt)		Finale Partikelg (Ende de Sprühpha		Ermittelte Filmdicke $[\mu m]$	
		SFV	DIA	SFV	DIA	SFV	DIA
	1	746	746	785	793	20	24
Versuch 1	2	750	746	786	793	18	24
	3	750	750	787	792	19	21
	1	1037	1023	1133	1110	48	43
Versuch 2	2	1049	1020	1133	1114	42	47
	3	1059	1023	1131	1127	36	52
	1	1023	1037	1064	1080	21	22
Versuch 3	2	1020	1021	1058	1082	19	31
	3	1006	1029	1060	1084	27	27
	1	983	1024	1047	1088	32	32
Versuch 4	2	993	1025	1043	1087	25	31
	3	993	1030	1041	1080	24	25

Die Filmdicke stimmt generell zwischen den analytischen Methoden überein mit Ausnahme von Versuch 2, Lauf 3 und Versuch 3, Lauf 2. Allerdings wurde eine Differenz zwischen den DIA- und den SFV-Filmdicken von etwa 4 µm ermittelt. Obwohl in Versuch 2-4 die gleichen Starterkerne verwendet wurden, unterscheiden sich die initialen SFV-Partikelgrößen signifikant. Dies könnte mit der reduzierten Partikelrate zusammenhängen und wurde bereits im Abschnitt 3.5 diskutiert. Die unterschiedlichen Filmdicken zwischen den Versuchen unterschiedlicher Feststoffanteile und Sprühraten innerhalb der Versuche zustande. der Filmdicken stimmen gut $_{
m mit}$ dem Massenzuwachs überein (15,9 % Versuch 1, 30 % Versuch 2, 18,2 % Versuch 3, 21,4 % Versuch 4).

3.7 Multivariate Modellerstellung

3.7.1 Einleitung

Arbeit wurden multivariate Kalibriermodelle entwickelt, um die Informationen der Substanzspektren mit denen der Referenzwerte, den Filmdicken, zu verknüpfen. Veränderungen, die in beiden Datensätzen auftreten, werden mittels PLS erkannt und miteinander in Verbindung gebracht. Es wird angenommen, dass ein Anstieg der Filmdicke zu einer entsprechenden Veränderung der Spektren führt. Ziel ist es, mit Hilfe der Modelle die Filmdicke auf Kernen im Prozess nur anhand der Spektren vorherzusagen. Bei der klassischen univariaten Kalibration wird nur ein spektraler Datenpunkt, das heißt die Intensitäten bei nur einer Wellenzahl, erfasst. Im Gegensatz dazu wird bei der multivariaten Modellbildung, die gesamte spektrale Information aller oder vieler Wellenzahlen zur Kalibration herangezogen. So können auch geringste Unterschiede zwischen den Spektren erfasst werden und man erreicht höhere Präzision und Fehlersicherheit. Üblicherweise wird eine große Anzahl von Proben vermessen und meist überwiegt die Anzahl der Spektren die der Referenzwerte. In dieser Studie konnten allerdings zu allen aufgenommen Raman-Spektren (bis zu 250) ebenso viele Referenzwerte durch die in-line eingesetzte Referenzmethode ermittelt werden. Bei der PLS-Regression Spektraldaten, die unabhängigen Variablen X (Raman-Spektren), Referenzwerte, die abhängigen Variablen Y (Filmdicke), in zwei Datenmatrices aufgeführt. Es folgt die Zerlegung der Datensätze in ihre Eigenvektoren (Hauptkomponenten oder Faktoren). Die Hauptkomponenten komprimieren die wichtigen spektralen Informationen und können Filmdickenvorhersage an Stelle der ursprünglichen Spektren herangezogen werden. Bei der PLS-Regression werden für die Datenmatrix X und für die Datenmatrix Y die Hauptkomponenten in Abhängigkeit voneinander berechnet. Es werden also zwei PCAs für beide Datensätze erstellt, wobei die X-Daten die PCA der Y-Daten beeinflussen und umgekehrt (Abbildung 17).

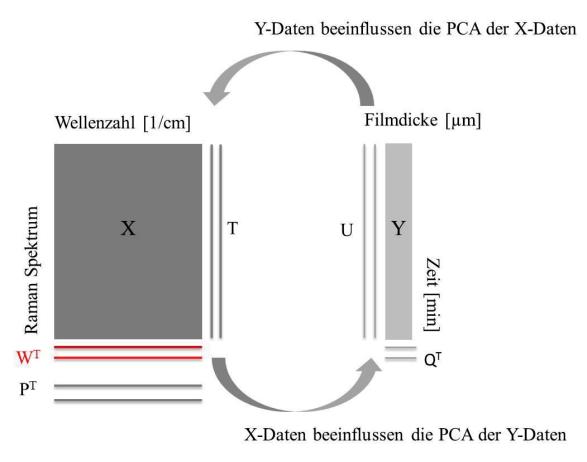


Abbildung 17: Schema der PLS mit den Datenmatrizes X und Y, den Scores (T,U), den Loadings (P^T, Q^T) und den Wichtungsvektoren (W^T) für zwei Hauptkomponenten.

Die originalen X- und Y-Matrizen werden als Summe der Produkte der sogenannten Faktorwerte (Scores) (T bzw. U) und der sogenannten Faktorladungen (Loadings) (P^T bzw. Q^T) dargestellt. Bei zwei Hauptkomponenten werden auch zwei Produkte gebildet. Im Anschluss an das Aufsummieren werden noch die Residualmatrizen (Fehlermatrizen) der Spektraldaten (E) und der Filmdicken (F) hinzuaddiert. Diese Aufspaltung der Datensätze lässt sich in Form eines Blockschemas (Abbildung 18) darstellen. Die Scores der X-Variablen (T) und die der Y-Variablen (U) können durch eine Regressionskoeffizienten-Matrix B miteinander in Verbindung gebracht werden (U=B*T). Die Matrix der Regressionskoeffizienten spielt eine entscheidende Rolle bei der Erstellung der Kalibrationsfunktion (Y=X*B+Fehlermatrix). Eine weitere wichtige Komponente der PLS sind die W-Loadings, die auch Gewichts-Loadings oder Wichtungsvektoren genannt werden. Sie stellen die Beziehung zwischen den X und Y-Daten dar [26].

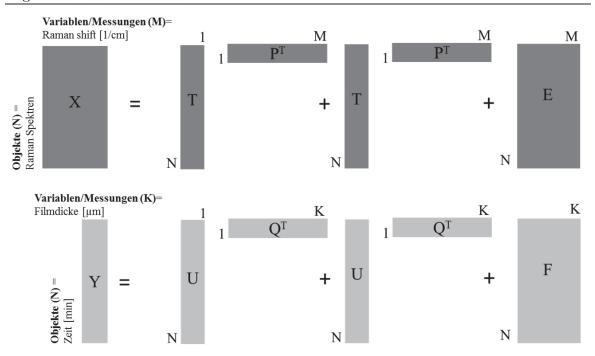


Abbildung 18: Blockschema der PLS Regression mit den Datenmatrizes X und Y, den Scores (T,U), den Loadings (P^T, Q^T) und den Residuenmatrizes (E, F) für zwei Hauptkomponenten.

Grafisch gesehen spannen die Hauptkomponenten ein neues Koordinatensystem relativ zum alten auf, mit einem neuen Set Variablen. Die Loadings sind sozusagen die "Wegbeschreibung", wie man vom ursprünglichen Koordinatensystem in das neue Hauptkomponentenkoordinatensystem kommt. In den Gewichtsmatrizen (Scores) steht für jedes Objekt N und für jede berücksichtigte Hauptkomponente der Koordinatenwert bezüglich dieser Hauptkomponente.

Zur Überprüfung einer Kalibrierung können unterschiedliche Maßzahlen verwendet werden. Neben dem Standardfehler der Kalibration können die Standardabweichung der Residuen (SE) und der systematische Fehler (BIAS) berechnet werden [26].

$$SE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n} (y_i - \hat{y}_i - \text{BIAS})^2}{n-1}}$$
 [26]

$$BIAS = \sum_{i=1}^{n} \frac{(y_i - \hat{y}_i)}{n}$$
 [26]

Bei der PLS-Regression wird meist der mittlere Fehler (RMSE, engl. root mean square error) als Maßzahl der Kalibration verwendet. Er berechnet sich aus der Wurzel des mittleren quadratischen Fehlers (Restvarianz s_R^2) und dieser wiederum wird aus der Fehlerquadratsumme (PRESS, engl. predictive residual sum of squares) gebildet.

$$RMSE(P) = \sqrt{\frac{PRESS}{n}} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n} (y_i - \hat{y}_i)^2}{n}}$$
 [26]
$$s_R^2 = \frac{\sum_{i=1}^{n} (y_i - \hat{y}_i)^2}{n}$$
 [26]

$$PRESS = \sum_{i=1}^{n} (y_i - \hat{y}_i)^2$$
 [26]

Als Fehler der Kalibration (RMSEC) wird durch das SIMCA Programm der sogenannte RMSEE (root mean square error of estimation) berechnet. Dieser unterscheidet sich vom RMSE dadurch, dass die Fehlerquadratsumme nicht einfach durch die Anzahl der Objekte geteilt wird, sondern dass die Anzahl der Freiheitsgrade unter Berücksichtigung der Anzahl der Hauptkomponenten (A) mit einbezogen werden:

$$RMSEE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n} (y_i - \hat{y}_i)^2}{n - A - 1}}$$

Für die Erstellung eines multivariaten Kalibriemodells werden folgende Schritte nacheinander durchgeführt:

- 1. Die Variablen werden spaltenweise mittenzentriert.
- 2. Die optimale Anzahl an Hauptkomponenten wird bestimmt.
- 3. Die Objekte werden zeilenweise mittels SNV (engl. standard normal variate)-Normalisierung vorbehandelt.
- 4. Bereiche mit wenig spektraler Information werden aus den Spektren eliminiert.
- 5. Es wird überprüft, ob die MSC (multiple signal correction) oder die Glättung der Spektraldaten zu einer Verbesserung des Modells führt.
- 6. Starke und moderate Ausreißer werden bestimmt.
- 7. Es wird überprüft, ob die Segmentierung der Spektraldaten zu einer Verbesserung des Modells führt.
- 8. Das Modell wird validiert.

Im Folgenden werden die einzelnen Schritte näher erläutert.

3.7.2 Datenvorbehandlung der Variablen

Bei den variablenabhängigen Vorbehandlungsmethoden handelt es sich um Zentrierungs- bzw. Normierungsverfahren. Dabei unterscheidet man die UV (unit variance)-Normierung und die Mittenzentrierung. Die UV-Normierung wird eingesetzt, wenn die Variablen sehr unterschiedliche Wertebereiche aufweisen. In dem Koordinatensystem, das durch die Variablen aufgespannt wird, haben die Achsen dann sehr unterschiedliche Längen. Eine Variable mit einem kleinen Wertebereich hat eine kleine Varianz und eine Variable mit einem großen Wertebereich hat eine große Varianz. Dies führt dazu, dass die Variablen unterschiedlich zum Modell beitragen und die Variablen mit dem höheren Wertebereich die mit dem niedrigeren dominieren. Um die Variablen auf eine

einheitliche Varianz zu normieren, wird für jede Variable spaltenweise die Standardabweichung (s_k) berechnet. Die inverse Standardabweichung $(1/s_k)$ gilt als Normierungsgewicht und nacheinander wird jede Spalte des X-Datensets mit $1/s_k$ multipliziert [75]. In dieser Arbeit wurde keine UV-Normierung durchgeführt, da alle X-Variablen bei spektroskopischen Daten in der gleichen Einheit dargestellt werden. Würde man UV-normieren, so würden spektrale Bereiche mit geringer Informationsdichte das Modell überproportional hoch beeinflussen und Bereiche mit hoher Informationsdichte einen dementsprechend geringen Einfluss haben.

Bei der in dieser Arbeit verwendeten Mittenzentrierung wird der Mittelwert jeder Spalte des X-Datensets berechnet und dann von jedem Originalwert dieser Spalte abgezogen. Die Hauptkomponenten spannen ein neues Koordinatensystem, mit neuen Variablen relativ zum alten auf. Durch die Mittenzentrierung liegt der Nullpunkt des neuen Koordinatensystems im Schwerpunkt der Daten. Hauptkomponenten und Scores werden dann auf diesen Mittelpunkt bezogen und sind dadurch leichter zu interpretieren.

3.7.3 Optimale Anzahl an Hauptkomponenten

Die Wahl der optimalen Anzahl an Hauptkomponenten ist von entscheidender Bedeutung für die Modellerstellung. Werden zu wenige Hauptkomponenten für das Modell gebildet (engl. Underfitting), so werden die spektralen Strukturen nur ungenügend erkannt [76] und es werden schlechtere Ergebnisse für die Kalibrierung und für die Vorhersage der unbekannten Daten erhalten. Werden umgekehrt zu viele Hauptkomponenten verwendet (engl. Overfitting), werden störende Anteile in den Spektren und zufällige Veränderungen (spektrales Rauschen) miterfasst. Das Rauschen wird dann in die Regression mit aufgenommen, obwohl kein Zusammenhang zu den Referenzwerten besteht. Für diese Modelle werden zwar kleine Kalibrierfehler erhalten aber die Genauigkeit der Vorhersage nimmt ab.

Um die optimale Anzahl an Hauptkomponenten zu ermitteln und um die Güte des Modells für spätere Vorhersagen zu bestimmen, sollte jedes Kalibriermodell validiert werden. Dabei sind zwei Arten der Validierung, die interne und die externe Validierung, möglich. Die externe Validierung erfolgt anhand eines separaten Testdatensets. Das Testdatenset sollte möglichst viele oder wenn möglich genauso viele Messwerte enthalten wie das Kalibrierset und es sollte repräsentativ für den untersuchten Datenraum sein. Bei der internen Validierung wird häufig die sogenannte Kreuzvalidierung eingesetzt. Dabei werden vom Kalibrierdatenset die Objekte nacheinander entfernt, und es wird ohne diese Daten ein neues Kalibriermodell erstellt. Die weggelassenen Objekte werden dann anhand des erstellten Modells vorhergesagt. Dies wird so oft wiederholt, bis alle Objekte einmal ausgelassen und vorhergesagt wurden (engl. full cross-validation). Aus den Differenzen der vorhergesagten Y-Werte und den gemessenen Y-Werten werden die

Residuen, die Restvarianz und der mittlere Kalibrierfehler (RMSECV) berechnet. Der RMSECV (engl. root mean square error of cross-validation) ist ein quantitatives Maß für die mittlere Vorhersagegenauigkeit des PLS-Modells und wird standardmäßig durch das SIMCA Programm berechnet. Bei der Methode, die das Programm verwendet, wird das Datenset in sieben Gruppen aufgeteilt. An sechs Gruppen wird das Kalibriermodell erstellt und an der weggelassenen siebten Datengruppe werden die Y-Werte vorhergesagt. Bei jedem Schritt wird die Fehlerquadratsumme (PRESS) berechnet und zum Schluss werden alle Werte aufsummiert und bilden einen übergreifenden PRESS-Wert.

Die Bestimmung der optimalen Anzahl der Hauptkomponenten erfolgt durch den Abgleich zwischen dem Bestimmtheitsmaß (R²Y) und dem Vorhersagemaß (Q²Y). Das Bestimmtheitsmaß (R²Y) beschreibt, wie gut die Daten des Kalibriersets mathematisch reproduziert werden können und gibt die durch die X-Variable erklärte Varianz an der gesamten Varianz der Variable Y wieder. Vorhersagemaß (Q²Y) dagegen gibt an, wie zuverlässig die Ergebnisse aus zukünftigen Experimenten vorhergesagt werden können. Mit steigender Modellkomplexität (Anzahl an Hauptkomponenten) steigt auch der R²Y-Wert und strebt gegen 1. Das Vorhersagemaß dagegen verbessert sich ab einer bestimmten Anzahl an Hauptkomponenten nicht mehr, da spektrales Rauschen und andere nicht relevante Informationen in das Modell mit aufgenommen werden. An dem Punkt, an dem die Q²Y- und R²Y-Werte nicht mehr übereinstimmen, kann die maximale Modellkomplexität abgelesen werden. In Abbildung 19 ist die erklärte Varianz in Abhängigkeit von der Anzahl der Hauptkomponenten exemplarisch für Versuch 2, Lauf 3 dargestellt (Grafiken weiterer Läufe befinden sich im Anhang, Abbildung erkennt, dass die R^2Y - und Q^2Y -Werte 48). nach Hauptkomponente auseinander streben. In dieser Arbeit wurden alle Modelle mit zwei Hauptkomponenten gebildet.

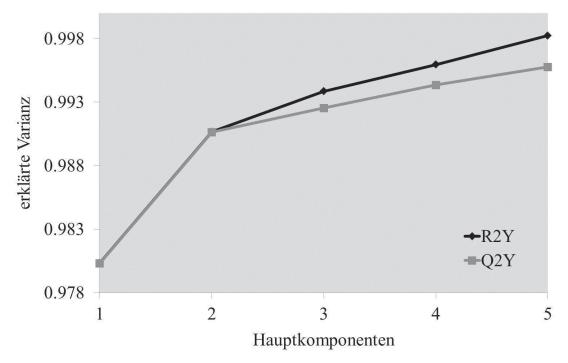


Abbildung 19: Bestimmtheitsmaß (R²Y) (schwarze Linien) und Vorhersagemaß (Q²Y) (graue Linien) mit steigender Modellkomplexität exemplarisch für Versuch 2, Lauf 3.

Tabelle 4 zeigt exemplarisch für Versuch 2, Lauf 3 das Bestimmtheitsmaß, das Vorhersagemaß und den Kalibrierfehler (RMSEE). Die Daten zu weiteren Läufen befinden sich im Anhang in den Tabellen 17-27. Diese Kalibriermodelle wurden anhand SNV (engl. standard normal variate)-transformierter Daten erstellt (siehe 3.7.4.1), bei denen starke Ausreißer entfernt wurden (siehe 3.7.7). Es konnte ein besonders hoher Wert für das Bestimmtheitsmaß erzielt werden (R²Y 0.991). Dies weist auf eine gute Übereinstimmung zwischen der bestimmten Filmdicke und der, über die interne Kreuzvalidierung vorhergesagten, Filmdicke hin. Zudem ist der Wert für $Q^2Y > 0.5$ Vorhersagemaß exzellent (Q²Y>0.9=exzellent, [75]). Um =gutZuverlässigkeit des Vorhersagemaßes zu überprüfen, wurde eine Datenteilungsprozedur durchgeführt. Dabei wird das Datenset in ein geradzahliges Set und ein ungeradzahliges Set vor der multivariaten Analyse unterteilt. Zwei individuelle PLS-Modelle, eins für jedes der beiden Sets, werden separat erstellt und miteinander verglichen. Der R²- und der Q²-Wert liegen bei beiden Datensets identisch bei 0.99. Dieses Ergebnis bestätigt die Zuverlässigkeit der durch die Kreuzvalidierung erhaltenen PLS-Parameter (R²Y, Q^2Y).

Modell Nummer	Versuch / Lauf (Kalibrierung)	Z	Normalisierung	Spektraler Bereich [cm ⁻¹]	$\mathbb{R}^2 \mathbf{Y}$	\tilde{Q}^2Y	RMSECV	RMSEE
1	2 / 3	170	SNV	150-1750	0,991	0,991	0,915	0,922
2	2 / 3	85	SNV	150-1750	0,99	0,99	0.945	0,952
3	2 / 3	85	SNV	150-1750	0,99	0,99	0.954	0,957

Tabelle 4: Bewertung des Bestimmtheitsmaß (R²Y) und des Vorhersagemaß (Q²Y) anhand einer Datenteilung exemplarisch für Versuch 2, Lauf 3.

Anhand der w*-Loadings, die auch Wichtungsvektoren (engl. PLS-weights) genannt werden, kann man erkennen, dass nach der zweiten Hauptkomponente nur noch spektrales Rauschen erfasst wird (Abbildung 20). Die PLS-w*-Loadings geben Informationen darüber wie sich die X-Variablen vereinigen, um die T-Scores zu bilden. Diese wiederum bilden die Basis für die quantitative Beziehung zwischen X und Y (Grafiken weiterer Läufe befinden sich im Anhang, Abbildung 49 und Abbildung 50).

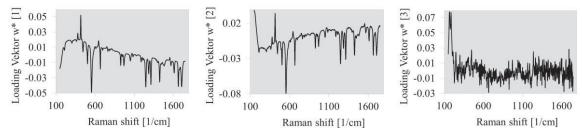


Abbildung 20: Wichtungsvektoren (w*-Loadings) der ersten Hauptkomponente (links), der zweiten Hauptkomponente (Mitte) und der dritten Hauptkomponente (rechts) exemplarisch für Versuch 2, Lauf 3.

3.7.4 Datenvorbehandlung der Objekte

3.7.4.1 SNV Transformation

In dieser Arbeit wurde die SNV (engl. standart normal variate)-Transformation angewendet um Basislinieneffekte zu vermindern. In Abbildung 21 sieht man die nicht vorbehandelten Raman-Spektren exemplarisch an einem Lauf von Versuch 1 und einem Lauf von Versuch 2 (Grafiken weiterer Läufe befinden sich im Anhang, Abbildung 51). Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde die Anzahl der Spektren, die auf diesen Abbildungen zu sehen sind, auf eins pro 20 min reduziert. Als Basislinie werden die Bereiche des Spektrums bezeichnet, in denen keine scharfen Raman-Banden auftreten. Unabhängig von der Art der Kerne und des Überzugs kann man deutlich eine Anhebung der Basislinie während des Prozesses erkennen.

Dieser Basisliniendrift kann durch Temperaturveränderungen, durch Schwankungen der Laserleistung oder durch Veränderungen der Orientierung der Pellets in der Pelletfontaine zustande kommen.

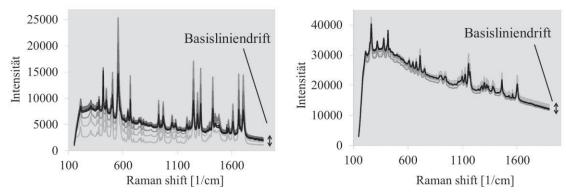


Abbildung 21: Nicht vorbehandelte Raman-Spektren mit Basisliniendrift während der Sprühphase. Links: Versuch 2, Lauf 3, rechts: Versuch 1, Lauf 3.

Die Auswirkungen dieses Basisliniendrifts auf das Modell lassen sich anhand der PLS-Scores verdeutlichen. Die Scores werden auch Faktorwerte genannt und sind die Koordinaten für die Objekte (Spektren) in dem Koordinatensystem, welches durch die Hauptkomponenten neu aufgespannt wurde. Für jedes Objekt N und für jede berücksichtigte Hauptkomponente steht in der T Matrix (Abbildung 18) der Koordinatenwert bezüglich dieser Hauptkomponente. In Abbildung 22 sind die PLS-Scores der nicht vorbehandelten Raman-Spektren aus Versuch 2 (links) und aus Versuch 1 (rechts) dargestellt (Grafiken weiterer Läufe befinden sich im Anhang, Abbildung 53). Die erste Hauptkomponente ist gegen die zweite aufgetragen und jeder Datenpunkt repräsentiert ein Spektrum. In beiden Versuchen streuen die nicht vorbehandelten Spektren stark entlang der ersten Hauptkomponente und diese erklärt nur etwa 50% der Varianz für die X-Variablen.

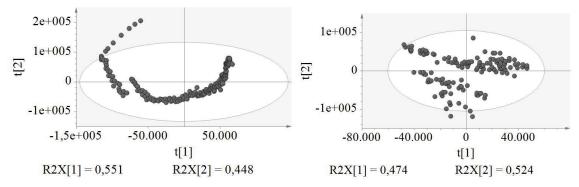


Abbildung 22: PLS-Scores von nicht vorbehandelten Raman-Spektren. Links: Versuch 2, Lauf 3, rechts: Versuch 1, Lauf 3.

Im Vergleich dazu sind die SNV-transformierten Spektren sehr gleichmäßig entlang der ersten Hauptkomponente verteilt (Abbildung 23) (Grafiken weiterer Läufe

befinden sich im Anhang, Abbildung 54). Der größte Teil der Varianz (97% Versuch 2, 94% Versuch 1) wird durch die erste Hauptkomponente erklärt.

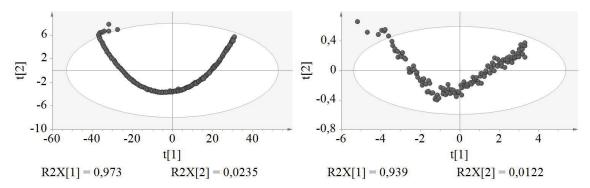


Abbildung 23: PLS-Scores der SNV-transformierten Raman-Spektren. Links: Versuch 2, Lauf 3, rechts: Versuch 1, Lauf 3.

Bei der SNV-Transformation werden Mittelwert und Standardabweichung von jedem Spektrenwert eines Spektrums zeilenweise berechnet. Von jeder gemessenen Intensität wird dann der Mittelwert subtrahiert und durch die Standardabweichung dividiert:

$$x_{i,SNV} = \frac{(x_i - \bar{x})}{\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{p} (x_i - \bar{x})^2}{p - 1}}}$$

 \mathcal{X}_{i} – Intensität bei der Wellenzahl i

 $\bar{\mathcal{X}}$ – Mittelwert aller Intensitäten des Spektrums

p – Anzahl der Wellenzahlen des Spektrums

Abbildung 24 zeigt die SNV-transformierten Raman-Spektren exemplarisch für Versuch 2, Lauf 3 und Versuch 1, Lauf 3 (Grafiken weiterer Läufe befinden sich im Anhang, Abbildung 52). Eine deutliche Reduzierung des Basisliniendrifts ist erkennbar. Bei der SNV-Transformation findet sowohl eine Zentrierung des Spektrums um die Nulllinie (additive Korrektur) als auch eine Normierung durch die Division der Daten durch die Standardabweichung (multiplikative Korrektur) statt. Dadurch, dass jedes Spektrum separat transformiert wird, ist dieser Filter weniger anfällig gegenüber Ausreißern, Gruppenbildung, Nicht-Linearität oder anderen Anomalien in den Datensets [75].

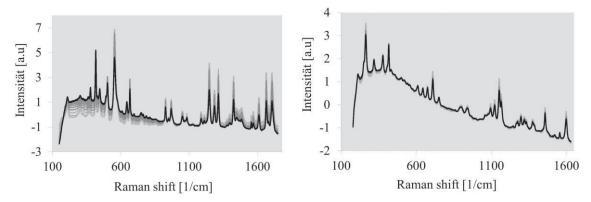


Abbildung 24: SNV-transformierte Raman-Spektren während der Sprühphase. Links: Versuch 2, Lauf 3, rechts: Versuch 1, Lauf 3.

Gleichzeitig zur Anwendung des spektralen Filters wurden starke Ausreißer identifiziert (siehe Abschnitt 3.7.7) und die Breite des Spektrums wurde von 150-1890 cm⁻¹ auf 180-1630 cm⁻¹ (Versuch 1) bzw. 150-1750 cm⁻¹ (Versuche 2-4) reduziert. In den entfernten Bereichen ist die spektrale Information sehr gering (Abbildung 25, rechts) und/oder man erhält für die w*-Loadings (Wichtungssvektoren) Werte, die nahe bei Null liegen (Abbildung 25, links).

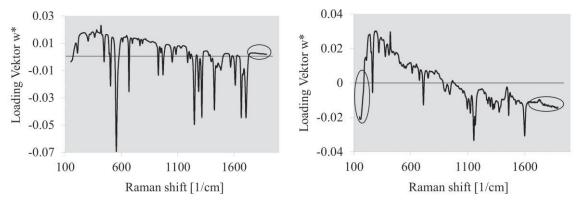


Abbildung 25: Wichtungsvektoren (w*-Loadings) exemplarisch von Versuch 2, Lauf 3 (links) und von Versuch 1, Lauf 3 (rechts). Wenig spektrale Information ist in den eingekreisten Bereichen rechts zu sehen. Wichtungsvektoren nahe bei Null in dem eingekreisten Bereich links.

Die Reduktion des Spektralbereichs führte allerdings nicht zu geringeren Kalibrierfehlern (Tabelle 5, Modell 2). Erst durch die Eliminierung starker Ausreißer (Tabelle 5, Modell 3) (siehe 3.7.7) und die SNV-Normalisierung (Tabelle 5, Modell 4) konnten Kalibrierfehler kleiner als 1 erreicht werden (die Daten zu weiteren Läufen befinden sich im Anhang in den Tabellen 17-27).

Tabelle 5: Datenvorbehandlung mit Verkleinerung des spektralen Bereichs (Modell 2), Eliminierung von Ausreißern (Modell 3) und SNV-Transformation (Modell 4) exemplarisch für Lauf 3. Versuch 2.

Modell Nummer	Versuch / Lauf (Kalibrierung)	Z	Normalisierung	Spektraler Bereich [cm ⁻¹]	$\mathbb{R}^2 \mathbf{Y}$	Q^2Y	RMSECV	RMSEE
1	2 / 3	191	-	150-1890	0,935	0,932	2,7	2,654
2	2 / 3	191	-	150-1750	0,935	0,932	2,7	2,651
3	2 / 3	170	-	150-1750	0,984	0,984	1,203	1,211
4	2 / 3	170	SNV	150-1750	0,991	0,991	0,915	0,922

3.7.4.2 MSC

Die multiplikative Signal-Korrektur (engl. multiple signal correction (MSC)) ist wie die SNV-Transformation eine Methode für die Korrektur der Spektren (Objekte). Bei der MSC wird ein Mittelwertsspektrum (\bar{x}) aller im Datenset verwendeten Spektren generiert. Das Mittelwertsspektrum stellt einen mittleren Offset der Basislinie und eine mittlere Streuung dar [26]. Jedes Spektrum (x_i) wird dann nach der Quadrate (Least-Square-Verfahren) Prinzip kleinsten Mittelwertsspektrum abgeleitet $(x_i = a_i + b_i \bar{x} + e_i)$. Dabei bilden a_i und b_i die MSC-Korrekturkoeffizienten. Zur Korrektur wird von jedem Spektrum der Achsenabschnitt (a_i) subtrahiert und es wird durch die Steigung (b_i) dividiert. Abbildung 26 zeigt Raman-Spektren, an denen die MSC durchgeführt wurde. Die Spektren gleichen qualitativ denen, die SNV-transformiert wurden (Abbildung 24)(Grafiken weiterer Läufe befinden sich im Anhang, Abbildung 55) und es konnten ähnlich geringe Kalibrierfehler erreicht werden (Tabelle 6, Modell 3) (die Daten zu weiteren Läufen befinden sich im Anhang in den Tabellen 17-27). Die MSC basiert allerdings auf einem Least-Square Regressionsmodell und einem Mittelwertsspektrum des gesamten Datensets. Daher werden bei der MSC Ausreißer und spektrale Anomalien bei der Korrektur der Spektren miterfasst. Die SNV-Transformation ist daher der MSC vorzuziehen.

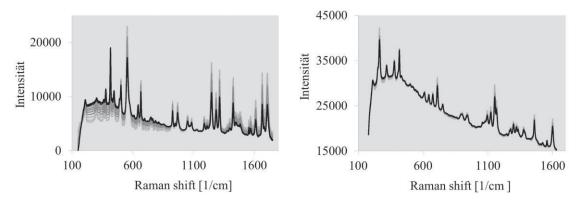


Abbildung 26: MSC-transformierte Raman-Spektren während der Sprühphase. Links: Versuch 2, Lauf 3, rechts: Versuch 1, Lauf 3.

Tabelle 6: SNV-Datenvorbehandlung (Modell 2) gegen MSC-Datenvorbehandlung (Modell 3) exemplarisch für Lauf 3, Versuch 2.

Modell Nummer	Versuch / Lauf (Kalibrierung)	Z	Normalisierung	Spektraler Bereich [cm ⁻¹]	$\mathbb{R}^2 \mathbf{Y}$	Q^2Y	RMSECV	RMSEE
1	2/3	170	-	150-1750	0,984	0,984	1,203	1,211
2	2 / 3	170	SNV	150-1750	0,991	0,991	0,915	0,922
3	2 / 3	170	MSC	150-1750	0,99	0,99	0,948	0,953

3.7.5 Glättung

3.7.5.1 Ableitungen

Eine der häufigsten Methoden zur Korrektur von Basislinieneffekten ist die Ableitung von Spektren. PLS-Modelle auf Basis der abgeleiteten Spektren sind zwar schwieriger zu interpretieren, da den Spektren die spektrale Form verloren geht, aber die Ableitung ist sehr leistungsfähig um Störeffekte zu beseitigen und um die spektrale Auflösung zu verstärken [26]. Ein Spektrum, das durch die erste Ableitung vorbehandelt wurde, gibt die Steigung in jedem Datenpunkt des Originalspektrums wieder. Das heißt es entstehen Peaks dort, wo im Originalspektrum die Steigung maximal ist und das abgeleitete Spektrum geht durch Null dort, wo das Originalspektrum einen Peak zeigt (Abbildung 27). Grafiken weiterer Läufe befinden sich im Anhang (Abbildung 56).

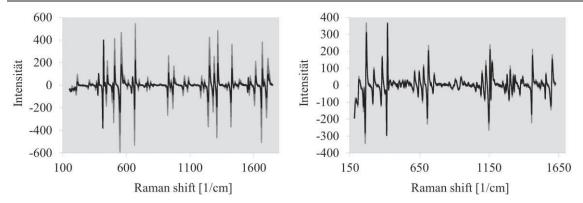


Abbildung 27: Erste Ableitung der Raman-Spektren während der Sprühphase. Links: Versuch 2, Lauf 3, rechts: Versuch 1, Lauf 3.

Der Effekt der ersten Ableitung wird üblicherweise dazu genutzt, sogenannte additive Basislinien zu korrigieren. Dabei handelt es sich um Spektrallinien, die um ein oder mehrere Wellenzahlen versetzt sind. Ein solcher Versatz (engl. offset) konnte an einem Datenset (Lauf 1) in Versuch 2 beobachtet werden. Die Spektren aus Lauf 1 (schwarze Linien, Abbildung 28) waren um etwa eine Wellenzahl gegenüber denen aus Lauf 2 (links, graue Linie, Abbildung 28) und Lauf 3 (rechts, graue Linien, Abbildung 28) versetzt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind in Abbildung 28 nur drei Spektren pro Lauf dargestellt und der spektrale Bereich wurde verkleinert.

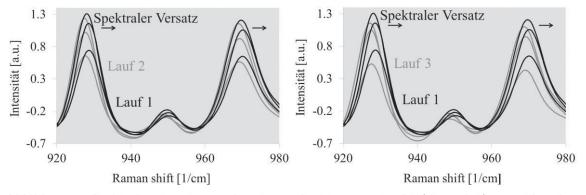


Abbildung 28: Spektraler Versatz von den Raman-Spektren aus Lauf 1 (Versuch 2) gegenüber denen aus Lauf 2 (links) und Lauf 3 (rechts).

Dieser spektrale Versatz könnte die Ursache für den großen Versatz der Spektren entlang der zweiten Hauptkomponente in den PCA-Scores sein (links, Abbildung 29). Die Bildung der ersten Ableitung führt allerdings nicht zu einer Annäherung der Spektren von Lauf 1 zu denen von Lauf 2 und Lauf 3 im PCA-Scoresplot (rechts, Abbildung 29).

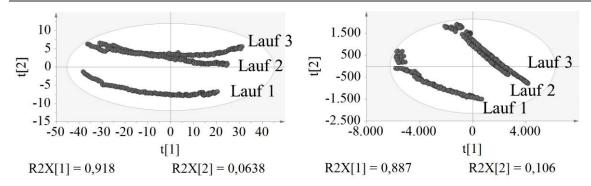


Abbildung 29: PCA-Scores der Raman-Spektren aus Lauf 1-3 (Versuch 2) (links). PCA-Scores der abgeleiteten Raman-Spektren (1. Ableitung) aus Lauf 1-3 (Versuch 2) (rechts).

Durch die Bildung der ersten Ableitung konnten auch das Kalibriermodell in Lauf 1 (Versuch 2) nur geringfügig verbessert werden (Tabelle 7, Modell 6). Diese leichte Verbesserung wurde auch bei den Kalibriermodellen von Lauf 2 und Lauf 3, in denen kein spektraler Versatz festgestellt wurde, deutlich (Tabelle 7, Modell 2 und 4). Dies zeigt, dass die Bildung der ersten Ableitung zwar generell zu einer leichten Modellverbesserung führte, ein spektraler Versatz aber nicht korrigiert werden konnte.

Tabelle 7: PLS-Kalibriermodelle mit und ohne Bildung der ersten Ableitung für die Läufe 1-3 aus Versuch 2.

Modell Nummer	Versuch / Lauf (Kalibrierung)	Z	Normalisierung	Spektraler Bereich [cm ⁻¹]	$\mathbb{R}^2 Y$	Q^2Y	RMSECV	RMSEE
1	2 / 3	170	-	150-1750	0,984	0,984	1,203	1,211
2	2 / 3	170	Erste Ableitung	150-1750	0,987	0,985	1,108	1,171
3	2 / 2	181	-	150-1750	0,921	0,921	3,182	3,202
4	2 / 2	181	Erste Ableitung	150-1750	0,927	0,919	3,23	3,081
5	2 / 1	177	-	150-1750	0,971	0,971	1,798	1,785
6	2 / 1	177	Erste Ableitung	150-1750	0,973	0,972	1,768	1,763

3.7.5.2 Savitzky-Golay-Ableitung

Ein Problem, das bei den abgeleiteten Spektren auftreten kann, ist, dass die Signale bei dem Verfahren reduziert werden und dafür das Rauschen zunimmt. Daher

stellten Savitzky und Golay 1964 einen verbesserten Ansatz basierend auf einem Glättungsverfahren vor [77]. Bei der Savitzky-Golay-Ableitung wird das gemessene Spektrum stufenweise mit einem Polynom n-ten Grades über die Wellenzahl angenähert. Im Anschluss daran werden die erste und die zweite Ableitung von dem resultierenden Polynom berechnet. Auch die Savitzky-Golay-Ableitung kann für solche additiven Basislinien eingesetzt werden. In dieser Arbeit führte aber die Savitzky-Golay-Ableitung nicht zu einer Korrektur des spektralen Versatzes und die Modelle konnten in allen Versuchen nicht verbessert werden (Tabelle 8). Die Daten zu weiteren Läufen befinden sich im Anhang in den (Tabellen 17-27).

Tabelle 8: PLS-Kalibriermodelle mit und ohne Bildung der Savitzky-Golay Ableitung für die Läufe 1-3 aus Versuch 2.

Modell Nummer	Versuch / Lauf (Kalibrierung)	Z	Normalisierung	Spektraler Bereich [cm ⁻¹]	$\mathbb{R}^2 Y$	Q^2Y	RMSECV	RMSEE
1	2 / 3	170	-	150-1750	0,984	0,984	1,203	1,211
2	2 / 3	170	Savitzky- Golay	150-1750	0,984	0,984	1,211	1,203
3	2 / 2	181	-	150-1750	0,921	0,921	3,182	3,202
4	2 / 2	181	Savitzky- Golay	150-1750	0,921	0,921	3,202	3,182
5	2 / 1	177	-	150-1750	0,971	0,971	1,798	1,785
6	2 / 1	177	Savitzky- Golay	150-1750	0,971	0,971	1,798	1,785

3.7.6 Kombinierte Spektralfilter

In dieser Arbeit wurde die SNV-Transformation in Kombination mit der ersten und zweiten Ableitung der Spektren verwendet. Dies führte in der Arbeit von Hudovornik et al. zu einer Verringerung des Kalibrierfehlers bei PLS-Modellen, die für die Vorhersage des Wassergehalts beim Pelletcoating erstellt wurden [72]. Auch für die Modelle in dieser Studie konnten leicht verringerte Kalibrierfehler (RMSEE) mit der Kombination der Spektralfilter erzielt werden (Tabelle 9) (die Daten zu weiteren Läufen befinden sich im Anhang in den Tabellen 17-27). Zudem wird ersichtlich, dass der Fehler der Kalibrierung mit steigendem Grad der Ableitung geringer wird (Tabelle 9, Modell 2). Ein Grund dafür ist die stark abnehmende relative Intensität der scharfen Raman-Banden des Wirkstoffs.

Tabelle 9: PLS-Kalibriermodelle mit kombinierten Spektralfiltern exemplarisch für Versuch 2, Lauf 3.

Modell Nummer	Versuch / Lauf (Kalibrierung)	Z	Normalisierung	Spektraler Bereich [cm ⁻¹]	$\mathbb{R}^2 Y$	Q^2Y	RMSECV	RMSEE
1	2 / 3	170	SNV	150- 1750	0,991	0,991	0,915	0,922
2	2 / 3	170	SNV+ erste Ableitung	150- 1750	0,991	0,99	0,929	0,893
3	2 / 3	170	SNV+ zweite Ableitung	150- 1750	0,992	0,99	0,956	0,856

3.7.7 Ermittlung von Ausreißern

Bevor die Modelle zur Vorhersage der Filmdicke herangezogen werden konnten, wurden bestimmte Datenpunkte eliminiert. Dazu wurden die t1/u1 PLS-Scores auf eventuelle starke Ausreißer näher untersucht. Eine Nicht-Linearität zwischen der X und Y Korrelation kann anhand dieser Plots (t: X-scores, u: Y-scores) erfasst werden. In Abbildung 30 sind die t1/u1 PLS-Scores exemplarisch für Versuch 2, Lauf 3 dargestellt. Jeder Datenpunkt stellt ein Spektrum dar und durch die Berücksichtigung der Y-Scores wird auch der Einfluss der Y Variable, der Filmdicke, mit wiedergegeben. Die hellgrauen Datenpunkte in Abbildung 30 (links) weisen auf einen kontinuierlichen Anstieg der Filmdicke und eine stetige Veränderung der korrespondierenden Raman-Spektren hin. Die grauen Datenpunkte stellen die Spektren dar, die während der Ausheilphase detektiert wurden. Sie heben sich deutlich von den Datenpunkten aus der Sprühphase ab und können so als starke Ausreißer identifiziert werden. Die schwarzen Datenpunkte wurden in den ersten 20 min der Sprühphase erfasst und unterscheiden sich ebenfalls stark von den hellgrauen Punkten aus der finalen Sprühphase. Sie werden auch als starke Ausreißer bewertet und eliminiert. Nachdem die starken Ausreißer entfernt wurden ergibt sich ein nahezu durchgehend linearer Zusammenhang zwischen der Änderung der spektralen Daten (X-Matrix) und der ansteigenden Wirkstoffmenge (Y-Matrix) (Abbildung 30, rechts).

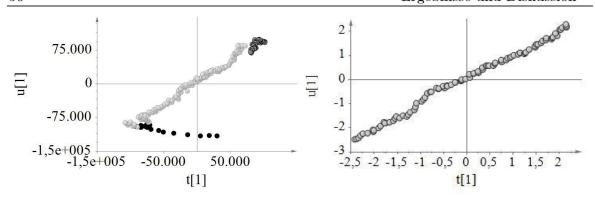


Abbildung 30: PLS-Scores (u1/t1) mit Ausreißern (graue und schwarze Punkte) (links) und ohne Ausreißer (rechts) (Versuch 2, Lauf 3).

In allen Läufen traten zu Beginn der Sprühphase Ausreißer auf (Grafiken weiterer Läufe befinden sich im Anhang, Abbildung 57 und Abbildung 58). Um die richtige Anzahl an Ausreißern ermitteln zu können, wurden neben den u1/t1 scores Plots auch die originalen Filmdicken herangezogen. In Abbildung 31 sind, exemplarisch für Lauf 3, Versuch 2 dargestellt, die ermittelten Filmdicken gegen die Prozesszeit aufgetragen. Die Daten aus der Vorheizphase (Abschnitt 1, Abbildung 31) wurden in allen Läufen nicht mit aufgenommen, da diese durch die Versuche mit dem Ringspeicher keine richtigen Filmdicken darstellen. Die Filmdicken aus den Abschnitten 2 und 3 wurden während der Sprühphase erfasst und man kann erkennen, dass die ermittelten Filmdicken aus der initialen Phase (Abschnitt 2) deutlich von denen aus der finalen Sprühphase (Abschnitt 3) abweichen. Der Abschnitt 4 markiert die Filmdicken, die während der Ausheilphase (Versuche 2-4) bzw. der Trocknungsphase (Versuch 1) detektiert wurden. In diesen Phasen kam es sowohl zur Stagnation des Filmdickenwachstums (Abbildung 32, Versuch 1) als auch zum übermäßigen Anstieg der Filmdicke (Abbildung 32, Versuch 3, 4). Daher wurden die Daten aus der letzten Prozessphase nicht mit für die Modellerstellung aufgenommen.

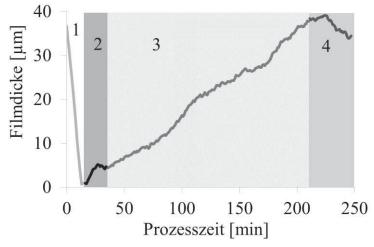


Abbildung 31: Filmdicke während des Prozesses ermittelt aus SFV-Daten (Versuch 2, Lauf 3). Abschnitt 1: Vorheizphase, Abschnitt 2: initiale Sprühphase, Abschnitt 3: Sprühphase, Abschnitt 4: Ausheilphase.

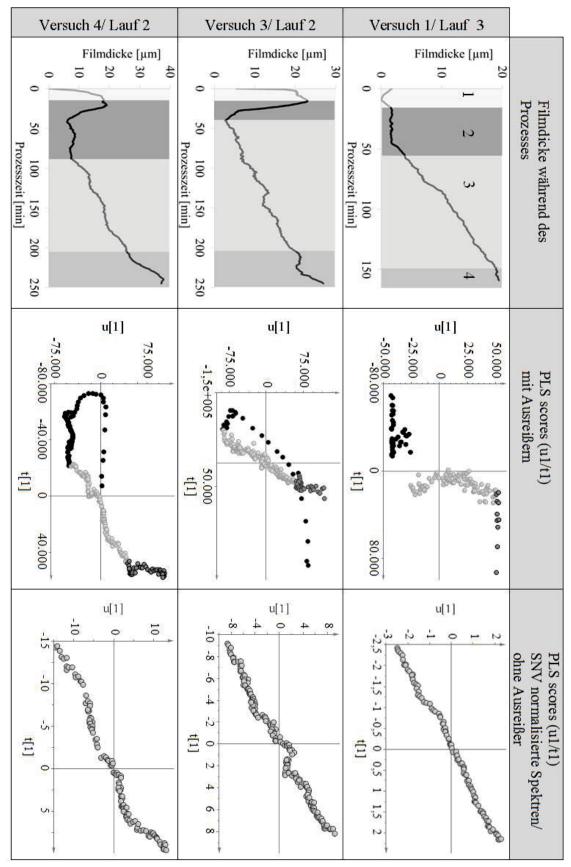


Abbildung 32: Filmdicke während des Prozesses (links). PLS-Scores (u1/t1) mit Ausreißern (graue und schwarze Punkte) (Mitte) und mit SNV-normalisierten Spektren und ohne Ausreißern (rechts). Abschnitt 1: Vorheizphase, Abschnitt 2: initiale Sprühphase, Abschnitt 3 und hellgraue Punkte: Sprühphase (Modelldaten), Abschnitt 4: Trocknungsphase (Versuch 1), Ausheilphase (Versuche 3-4).

Zusammenfassend lässt sich die Datenvorbehandlung am Beispiel von Lauf 3, Versuch 2 in Tabelle 10 darstellen. Ausgehend von einem Kalibrierfehler (RMSEE) von 5,85 (Tabelle 10, Modell 1), verbessert sich das Modell nachdem Daten aus der Vorheizphase (Tabelle 10, Modell 2, RMSEE=2,69) und anschließend zusätzlich aus der Ausheilphase (Tabelle 10, Modell 3, RMSEE=2,65) eliminiert wurden. Des Weiteren verbessert sich das Modell deutlich, nachdem die starken Ausreißer aus der Anfangsphase der Sprühperiode entfernt wurden (Tabelle 10, Modell 5, RMSEE=1,212). Die Daten zu weiteren Läufen befinden sich im Anhang in den Tabellen 17-27.

Tabelle 10: Datenvorbehandlung mit Eliminierung der Daten aus der Vorheizphase (Modell 2) und der Ausheilphase (Modell 3), mit Verkleinerung des spektralen Bereichs (Modell 4), mit Eliminierung von Ausreißern (Modell 5) und mit SNV-Transformation (Modell 6) exemplarisch für Lauf 3, Versuch 2.

Modell Nummer	Versuch / Lauf (Kalibrierung)	Z	Normalisierung	Spektraler Bereich [cm ⁻¹]	$\mathbb{R}^2 Y$	Q^2Y	RMSECV	RMSEE
1	2 / 3	247	-	150-1890	0,762	0,759	5,842	5,850
2	2 / 3	232	-	150-1890	0,949	0,948	2,720	2,690
3	2 / 3	191	-	150-1890	0,935	0,932	2,670	2,654
4	2/3	191	-	150-1750	0,935	0,932	2,700	2,651
5	2 / 3	170	-	150-1750	0,984	0,984	1,203	1,211
6	2 / 3	170	SNV	150-1750	0,991	0,991	0,915	0,922

3.7.8 Segmentierung

Raman-Signale herauszugreifen, die sich im Laufe eines Prozesses stark verändern, oder Regionen mit wenig spektraler Information wegzulassen, kann zur Verbesserung von PLS-Modellen führen. Zur Überprüfung dieses Effekts wurden die Raman-Spektren wie folgt reduziert: Versuch 1: 235-330 cm⁻¹, 1050-1190 cm⁻¹/ Versuch 2-4: 530-654 cm⁻¹, 804-984 cm⁻¹, 185-900 cm⁻¹, 1175-1335 cm⁻¹. Abbildung 33 zeigt die resultierenden SNV-normalisierten Raman-Spektren während der Sprühphase (links, Versuch 1, Lauf 3/rechts, Versuch 2, Lauf 3). Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde die Anzahl der Spektren, die auf diesen Abbildungen zu sehen sind, auf eins pro 20 min reduziert. Die Intensität der Raman-Banden, die von den Arzneistoffen herrühren (Versuch 1: Hydrochlorothiazid, Versuch 2-4: Theophyllin), nehmen über die Sprühzeit ab. Im Gegensatz dazu wird das

Fluoreszenzsignal des Antiklebemittels Talkum mit anwachsender Filmdicke stärker. Nur eine zunehmende Raman-Bande in Versuch 1 kann dem Methacrylatcopolymer (Eudragit[®] EPO) zugeordnet werden (811 cm⁻¹, v (CC)). In allen Versuchen führt die Auswahl von Wellenzahlen (hervorgehobene Ausschnitte) nicht zu einer verbesserten Vorhersagekraft der Kalibriermodelle (z.B. Versuch 2, Lauf 3, Tabelle 11) (die Daten zu weiteren Läufen befinden sich im Anhang in den Tabellen 17-27).

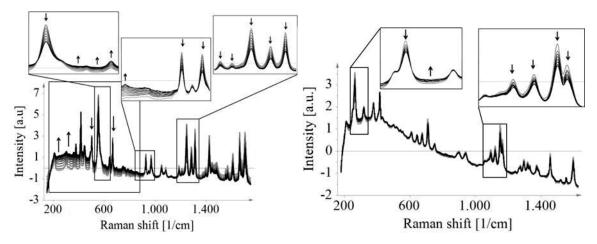


Abbildung 33: SNV-normalisierte, in-line erfasste Raman-Spektren von HCT-Pellets beschichtet mit Eudragit® EPO (180-1630 cm⁻¹)(links, Versuch 1, Lauf 3) und Theophyllin-Pellets beschichtet mit Eudragit® RLRS (150-1750 cm⁻¹) (rechts, Versuch 2, Lauf 3). Hervorgehobene Ausschnitte 235-330 cm⁻¹, 1050-1190 cm⁻¹ (links), 185-900 cm⁻¹, 530-655 cm⁻¹, 804-984 cm⁻¹, 1175-1335 cm⁻¹ (rechts): Ende der Vorheizphase (hellgrau), Sprühphase (grau), Start der Ausheilphase (schwarz).

Tabelle 11: PLS-Kalibriermodelle anhand segmentierter Spektralbereiche (Versuch 2, Lauf 3).

Modell Nummer	Versuch / Lauf (Kalibrierung)	Z	Normalisierung	Spektraler Bereich [cm ⁻¹]	$\mathbb{R}^2 Y$	Q^2Y	RMSECV	RMSEE
1	2 / 3	170	SNV	150-1750	0,991	0,991	0,915	0,92
2	2 / 3	170	SNV	530-655	0,99	0,99	0,931	0,94
3	2 / 3	170	SNV	804-984	0,99	0,99	0,959	0,948
4	2 / 3	170	SNV	185-900	0,991	0,99	0,922	0,929
5	2 / 3	170	SNV	1175-1335	0,99	0,99	0,932	0,94

3.8 Einfluss der Variablen

Um den Einfluss der Variablen auf das Kalibriermodell zu bewerten, wurden die PLS-Wichtungsvektoren der ersten Hauptkomponente (w* [1]) und die sogenannten VIPs (engl. variable influence on projection) analysiert (Abbildung 34) (Grafiken weiterer Läufe befinden sich im Anhang, Abbildung 59 und Abbildung 60). Wichtungsvektoren mit dem Wert Null geben keine Informationen über die Beziehung zwischen den Raman-Spektren (X) und den Filmdicken (Y). Positive Wichtungsvektoren zeigen, dass die Intensität in diesen spektralen Regionen mit steigender Filmdicke zunimmt. Bei negativen Wichtungsvektoren gilt umgekehrte Beziehung zwischen X und Y: Die Intensität der Raman-Banden nimmt mit steigender Filmdicke ab. Die VIPs sind zusammengefasst die gewichteten Fehlerquadratsummen der PLS-Wichtungsvektoren (w*), die den Anteil an erklärter Y-Varianz mitberücksichtigen [75]. Der Vorteil VIP-Graphen zu analysieren ist, dass der untersuchte Einfluss der Variablen alle Hauptkomponenten des Modells umfasst. Variablen mit VIPs größer als eins (Abbildung 34, rechts, graue Linie) beeinflussen das Modell stark. Die PLS-Wichtungsvektoren und die VIPs bestätigen, dass die abnehmenden, scharfen Raman-Banden die Kalibriermodelle in allen Versuchen stark beeinflussen. Zusätzlich trägt der Fluoreszenzeffekt in der unteren spektralen Region (200-600 cm⁻¹) zum Modell bei, besonders in den Versuchen 2 und 3. Die Ergebnisse der PLS-Wichtungsvektoren und VIPs bestätigen, dass die identifizierten Unterschiede zwischen den Raman-Spektren (Abbildung 33) mit dem wachsenden Film auf den Pellets korreliert werden kann.

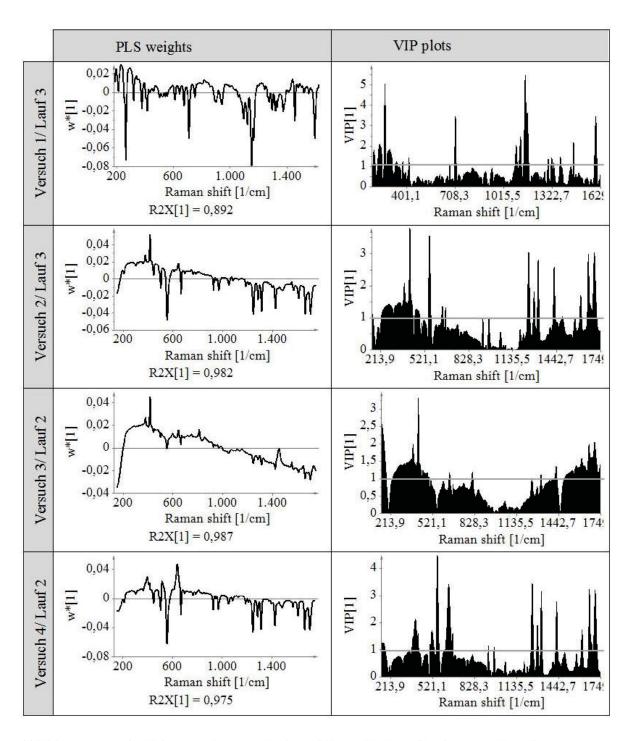


Abbildung 34: PLS-Wichtungsvektoren mit der erklärten Varianz für die erste Hauptkomponente (R2X[1]) (links) und VIP-Grafiken für die erste Hauptkomponente (rechts).

3.9 Filmdickenvorhersage und PLS Validierung

Unter Verwendung der PLS-Regression wurden die Raman-Spektren (X-Daten), die während der Sprühphase aufgenommen wurden, mit den zugehörigen Werten für die Filmdicke (Y-Daten) korreliert. Abbildung 35 zeigt die Filmdicken, die anhand der in-line gemessenen Raman-Spektren vorhergesagt wurden (schwarze Linien) und die

ermittelten Filmdicken (graue Linien), die anhand der SFV-Partikelgrößen (D50 Volumenverteilung) berechnet wurden. Insbesondere in den Versuchen 1 und 4 stimmen die vorhergesagten Werte mit den beobachteten in der finalen Sprühphase überein. In diesen Versuchen kann der Coating Endpunkt anhand der vorhergesagten Filmdicken abgeschätzt werden, zum Beispiel bei 15 µm in Lauf 2, Versuch 1 oder bei 20 µm in Lauf 3, Versuch 4.

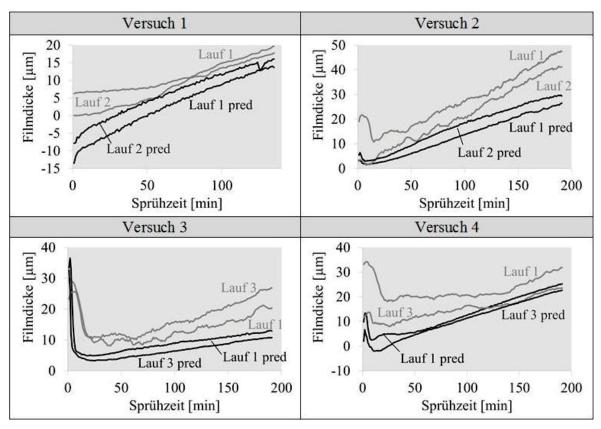


Abbildung 35: Vorhergesagte Filmdicke [µm] (schwarze Linien, pred: vorhergesagt) und tatsächliche Filmdicke [µm] (graue Linien) während der Sprühphase.

Zwei von drei Läufen pro Versuch sind in Abbildung 35 dargestellt. Diese Läufe wurden für die Modell-Validierung (Tabelle 12) und für die Filmdicken Vorhersage verwendet. Das verbleibende Datenset (Lauf) wurde verwendet, um das PLS-Kalibriermodell zu erstellen. Referenzwerte für die Filmdicke basierend auf den inline SFV-Messungen stehen für die Kalibrierung zur Verfügung. Neben der hohen Anzahl an Referenzwerten, wird die Präzision der Filmdickenvorhersage noch durch eine differenziert durchgeführte Datenvorbehandlung (siehe Kapitel 3.7.4) verbessert. Aufgrund der extrapolierten, berechneten Filmdicken werden auch negative Filmdicken vorhergesagt.

Tabelle 12: Validierte PLS-Kalibriermodelle.

Modell Nummer	Versuch / Lauf (Kalibrierung)	Z	Normalisierung	Spektraler Bereich [cm ⁻¹]	$\mathbb{R}^2 Y$	Q^2Y	RMSECV	RMSEE	Versuch / Lauf (Validierung 1)	RMSEP (Validierung 1)	Versuch / Lauf (Validierung 2)	RMSEP (Validierung 2)
1	1 / 3	94	SNV	180-1630	0,997	0,993	0,351	0,242	1 / 1	9,065	1 / 2	2,377
2	2 / 3	170	SNV	150-1750	0,991	0,991	0,915	0,922	2 / 1	14,76	2 / 2	5,795
3	3 / 2	165	SNV	150-1750	0,985	0,984	0,591	0,576	3 / 1	5,85	3 / 3	10,7
4	4 / 2	117	SNV	150-1750	0,967	0,966	0,857	0,851	4 / 1	11,839	4 / 3	5,668

3.10 Spektrale Analyse (off-line)

Die in-line erfassten Raman-Spektren beinhalten die spektrale Information des Pelletkerns und die des funktionellen Überzugs. Um die Interpretierbarkeit der Spektren zu erhöhen, wurden der Pelletkern, alle Hilfstoffe des Überzugs, die Filme und das Endprodukt, die überzogenen Pellets, separat mittels off-line Ramanvermessen. Tabelle 13 fasst diespektrale Berücksichtigung der Schwingungszustände der jeweiligen Moleküle zusammen. Die Spektren der Endprodukte sind hauptsächlich dominiert von dem Arzneistoff Hydrochlorothiazid (Versuch 1) (Abbildung 36) und Theophyllin (Versuch 2-4) (Abbildung 37). Die Methacrylat-Copolymere und die Coating-Hilfsstoffe, die in niedriger Konzentration zugegeben wurden (Stearinsäure, Natriumlaurylsulfat, Triethylcitrat, Polysorbat), sind nur in geringem Ausmaß oder gar nicht in den Spektren der überzogenen Pellets sichtbar. Fluoreszenz-Phänomene treten in den Spektren von Talkum und Mikrokristalliner Cellulose (MCC) auf und sind an der ansteigenden Basislinien erkennbar. Ein hoher Anteil an MCC bildet das Kernmaterial (Cellets[®] 500) in Versuch 1 und daher sind alle Spektren dieses Versuchs von dem Fluoreszenzsignal der MCC überlagert. Die Filme, die durch das Ausziehen der Coating-Dispersionen erhalten wurden, sind ebenfalls in den Versuchen 1 und 2 vom Fluoreszenzeffekt von Talkum dominiert. Titandioxid kann zwei polymorphen Formen (Anatas und Rutil) in pharmazeutischen Formulierungen genutzt werden. Die polymorphe Form Anatas wurde in dieser Studie verwendet. Die charakteristischen Raman-Banden des Titandioxids und der Fluoreszenzeffekt des Talkums beeinflussen die Spektren der Endprodukte am stärksten. Daher könnten diese Regionen für die Quantifizierung der Filmdicke nützlich sein.

Tabelle 13: Spektrale Analyse der verwendeten Wirkstoffe und Hilfsstoffe. (ν = Valenzschwingung, δ = Deformationsschwingung / Relative Intensitäten der Raman Banden: sst = sehr stark, st = stark, m = mittel, w = schwach)

Substanz	Raman-Banden oder spektraler Bereich [cm ⁻¹]	Schwingungsmodi	Literatur
HCT	1166	ν (SO)	[78] [Chagas 2012]
	610	v (CCl)	[] [8]
	1567	ν (C=N)	
	1423	δ (CH3)	
	1083-947	δ (Ring)	
Theophyllin	926	δ (СН3)	[79] [Jorgensen 2002]
• •	1313, 1285	v (CN)	
	663, 552	δ (O=C-N)	
	1210	δ (H-N=C)	
	ca 600	v (CN)	
Poly-	800-900	v (CC)	[80] [De Veji 2009]
methacrylate	1400-1500	δ (CH2), δ (CH3)	[81] [Schrader 1999]
v	ca 1730	v (C=O) (Ester)	
	1093 (sst)/1120 (st)	\vee (C-O-C) (beta $(1\rightarrow 4)$	
	, ,, ,, ,,	glycosidische Bindung	
MCC	1473 (w)	δ (О-Н)	[80] [De Veji 2009]
	380 - 460	$\delta \; (CCC), \delta \; (CO), \delta \; (CCO)$	
Natrium-	1000-1150	v (CC)	[80] [De Veji 2009]
laurylsulfat	1294	∨ (SO4)	
	1433	δ (CH2)	
Stearinsäure	1050-1150	v (CC)	[82] [De Gelder 2007]
	1296	δ (CH2)	
	1400-1500	δ (CH3), δ (CH2)	
Talkum	361/363	ν (SiO4)	[80] [De Veji 2009]
	675/673	v (SiO4)	
Titandioxid	636 (sst)	δ (TiO2)	[80] [De Veji 2009]
	513 (m)	δ (TiO2)	[] [] =]
	395(m)	δ (TiO2)	

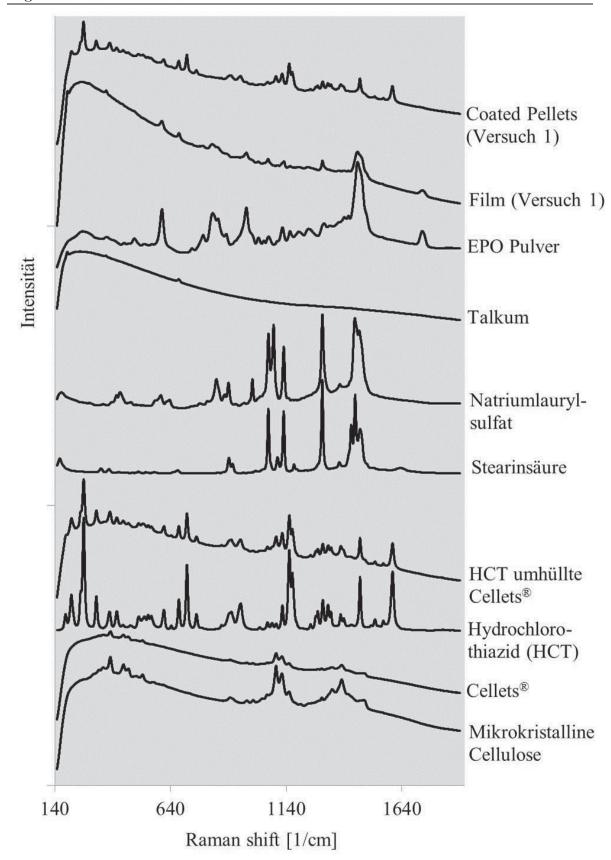


Abbildung 36: Raman-Spektren (Mittelwertspektren aus 3 Messungen) der Kerne, der Coating Hilfsstoffe, der ausgezogenen Filme und der umhüllten Kerne aus Versuch 1.

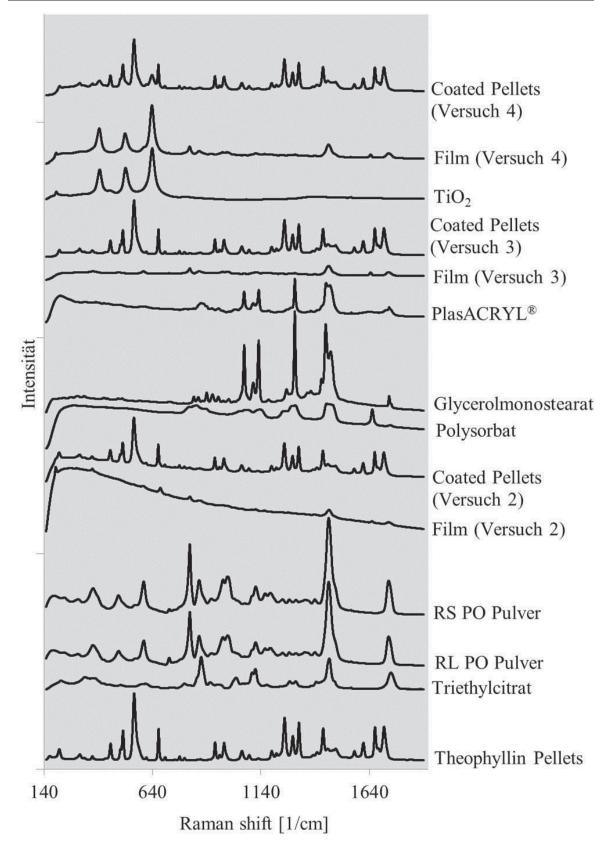


Abbildung 37: Raman-Spektren (Mittelwertspektren aus 3 Messungen) der Kerne, der Coating Hilfsstoffe, der ausgezogenen Filme und der umhüllten Kerne aus Versuch 2-4.

3.11 Einfluss der Hilfsstoffe auf die Kalibriermodelle

Die charakteristischen Raman-Signale des Hilfsstoffs TiO₂ beeinflussen die Qualität der multivariaten Modelle bei der Tablettenbeschichtung [55]. Zudem sind Fluoreszenz-Phänomene während der inline Raman-Spektroskopie bekannt und sie geben verwendbare Informationen für solche multivariaten Modelle [53]. In diesem der Abschnitt sollder Einfluss Hilfsstoffe Talkum und TiO_2 und Wellenzahlselektion auf die Qualität der Kalibriermodelle bewertet werden. Dafür wurden die Modelle der Versuche 2, 3, und 4 miteinander verglichen. In diesen Versuchen wurde Eudragit[®]RL30D/RS30D für die Beschichtung verwendet. In Versuch 4 enthielt die Coating-Dispersion zusätzlich TiO₂ und in Versuch 2 enthielt sie zusätzlich Talkum. Das Weißpigment TiO₂ überdeckt die scharfen Raman-Banden des Pelletkerns und eine charakteristische Raman-Bande des Anatase-Polymorphs des Titandioxids wurde bei 636 cm⁻¹ sichtbar (Abbildung 38, links). Obwohl die Raman-Spektren sich in größerem Ausmaß verändern wenn TiO₂ zugegeben wurde (z.B. spektrale Ausschnitte, Abbildung 38), hat dies keinen positiven Effekt auf die PLS-Modelle (Tabelle 12, Modell 3 vs Modell 4). Die Zugabe von Talkum führt zu vergleichbaren Ergebnissen wie für TiO₂: die Variationen innerhalb der Spektren sind wegen der Fluoreszenz von Talkum stärker (z.B. Abbildung 33, hervorgehobener Ausschnitt 530-655 cm⁻¹), aber auch das führt nicht zu einer Verbesserung des Modells (Tabelle 12, Modell 3 vs Modell 2).

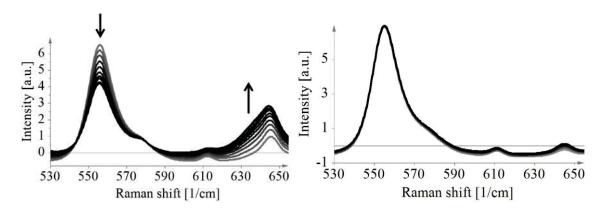


Abbildung 38: Ausschnitte von SNV-normalisierten, in-line erfassten Raman-Spektren (530-655 cm⁻¹). Links: Coating enthält TiO₂ (Versuch 3, Lauf 2). Rechts: Coating enthält kein TiO₂ und kein Talkum (Versuch 4, Lauf 2).

3.12 Vorversuche im Kleinmaßstab

Die ersten in-line Versuche mit der SFV-Sonde und der Raman-Sonde wurden im Hüttlin Mycrolab Wirbelschichtgerät im Kleinmaßstab (0,05 - 1 kg) durchgeführt. Etwa 2 cm oberhalb der Bodenplatte befindet sich bei diesem Wirbelschichtgerät ein kurzes Rohr mit einer Öffnung für die Entnahme von Proben. An dieser Stelle wurde die Raman-Sonde vor die Öffnung positioniert (Abbildung 39).

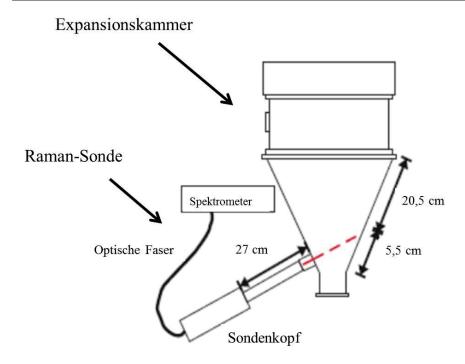


Abbildung 39: Position der Raman-Sonde im Hüttlin Mycrolab-Wirbelschichtgerät.

Die SFV-Sonde wurde in den oberen Bereich der Expansionskammer eingebracht (Abbildung 40). Der Sondenkopf wurde um 180° gedreht, sodass der Disperser mit der Öffnung zum Boden der Wirbelkammer zeigt. Dies soll laut Hersteller der Sonde dazu führen, dass sich ein Unterdruck im Bereich des gedrehten Dispersers bildet und sich dadurch mehr Partikel um den Messspalt sammeln. Der gesamte obere Teil des Wirbelschichtcoaters, der aus einer Plexiglasscheibe besteht, wurde mit Aluminiumfolie umhüllt, damit kein Licht in den Messbereich der Raman-Sonde fällt.

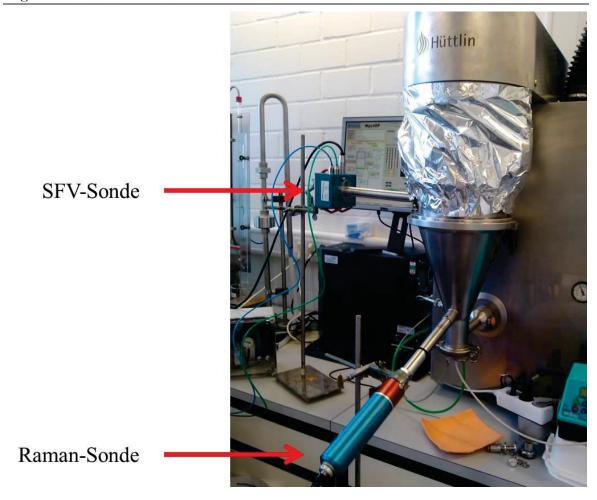


Abbildung 40: Sondenpositionen im Hüttlin Mycrolab Wirbelschichtgerät.

Für die Versuche im Kleinmaßstab wurden 500 g mit HCT gelayerte Pellets als Ausgangsmaterial verwendet und mit Eudragit® EPO überzogen. Ziel war es drei identische Coatingläufe zu erhalten, um an einem Datenset ein PLS-Kalibriermodell zu entwickeln und dieses mit den zwei verbleibenden Datensets zu validieren. Die Raman-Spektren wurden für die PLS mit der Filmdicke korreliert, die wie in Kapitel 3.6 bestimmt wurde. Mit Hilfe des Kalibriermodells sollten die Filmdicken aus den zwei verbleibenden Läufen vorhergesagt werden. Allerdings konnte bei den Läufen 1 und 3 die Produkttemperatur über den Prozess nicht konstant gehalten werden (Abbildung 41, links). Dies lag an einem wiederholten, kurzzeitigen Verkleben der Pellets im unteren Wirbelbett. Sehr wahrscheinlich kam es zu der Verklebung der Pellets durch einen zu geringen Volumenstrom während der Läufe 1 und 3 (Abbildung 41, rechts). Das Wachstum der Partikel war demnach nicht so gleichmäßig in den Läufen 1 und 3 im Vergleich zu dem in Lauf 2 (Abbildung 42). Zudem wurde in Lauf 3 eine andere Pumpe (eine Isomatec- statt der Watson Marlow-Schlauchquetschpumpe) verwendet. Trotz voreingestellter Pumprate wurde durch die Pumpe in Lauf 3 mehr Coatingdispersion versprüht als erwartet. Dies führte zu einem steileren Anstieg der Partikelgröße in Lauf 3 (Abbildung 42). Für die Modellerstellung, die Validierung und die Vorhersage wurden daher nur die Läufe 1 und 2 verwendet.

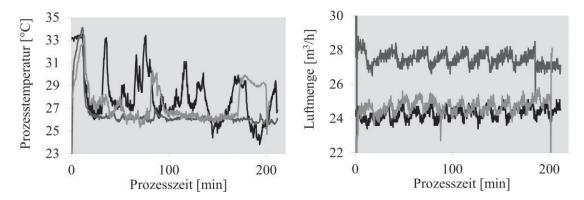


Abbildung 41: Prozesstemperatur [°C] (links) und Volumenstrom [m³/h] (rechts) während der Coatingläufe im Hüttlin Mycrolab Wirbelschichtgerät (schwarze Linie: Lauf 1, graue Linie: Lauf 2, hellgraue Linie: Lauf 3).

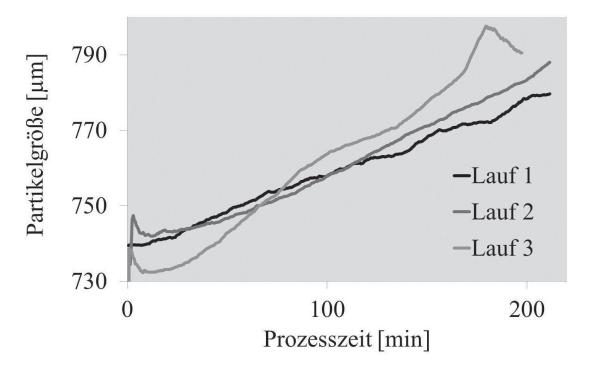


Abbildung 42: Partikelgröße [µm] während der Coatingläufe im Hüttlin Mycrolab Wirbelschichtgerät.

Bei der PLS-Kalibrierung der Daten aus Lauf 2 konnten ein geringerer Kalibrierfehler (RMSEE=0,528) und ein geringerer Validierfehler (RMSEP=5,926) im Vergleich zu den Modellen, die anhand der Daten aus Lauf 1 erstellt wurden, erzielt werden (Tabelle 14). Bei einer Filmdicke von etwa 20 µm ist ein Validierfehler von 6 µm für eine Vorhersage allerdings ein noch recht hoher Wert. Die unter Verwendung des Kalibriermodells 1 (Tabelle 14) vorhergesagten Filmdicken sind in Abbildung 43 dargestellt. Zu Beginn der Sprühphase konnte eine hohe Übereinstimmung zwischen den vorhergesagten und den gemessenen Filmdicken erreicht werden. Zum Ende der Sprühzeit wurden allerdings höhere

Filmdicken durch die Raman-Spektren vorhergesagt. Dies lag wahrscheinlich an der günstigeren Messposition der Raman-Sonde am Boden der Wirbelkammer. Da die Pellets über die Sprühphase hinweg immer schwerer wurden, erfasste die Parsum[®]-Sonde im oberen Bereich der Expansionskammer immer weniger Partikel (Abbildung 44). Dies führte wahrscheinlich zu einem weniger starken Anstieg der Filmdicke in der finalen Sprühphase.

Tabelle 14: Validierte PLS-Kalibriermodelle von Daten aus den Vorversuchen im Hüttlin Mycrolab Wirbelschichtgerät.

Modell Nummer	Lauf (Kalibrierung)	Z	Normalisierung	Spektraler Bereich [cm ⁻¹]	$\mathbb{R}^2 \mathbf{Y}$	Q^2Y	RMSECV	RMSEE	Lauf (Validierung)	RMSEP (Validierung)
1	2	191	SNV	180-1630	0,993	0,993	0,554	0,528	1	5,926
2	1	191	SNV	180-1630	0,982	0,979	0,774	0,733	2	9,14

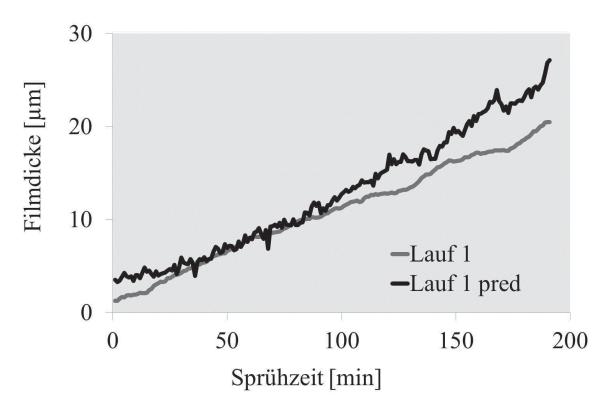


Abbildung 43: Vorhergesagte Filmdicke [µm] (schwarze Linien, pred: vorhergesagt) und tatsächliche Filmdicke [µm] (graue Linien) während der Sprühphase.

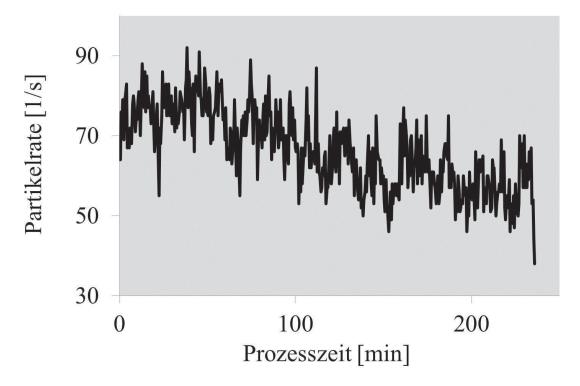


Abbildung 44: Partikelrate [1/s] während des Coatinglaufs 1 im Hüttlin Mycrolab Wirbelschichtgerät.

Zusammenfassung 67

4 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden ein Raman-Prozessanalysator und eine SFV(spatial filtering velocimetry)-Sonde zur Messung der Partikelgröße erstmals zeitgleich Prozesskontrolle beim Überziehen von Pellets in Wurster-Wirbelschichtverfahren eingesetzt. Es wurden PLS (patial least squares)-Kalibriermodelle für die Raman-Spektren erstellt, die in-line während der Coatingprozesse in der Wirbelschicht aufgenommen wurden. Die SFV-Methode lieferte die für die PLS notwendigen Referenzwerte (Filmdicken). Es konnte gezeigt werden, dass die SFV-Technik beim Coatingprozessen verlässliche Uberwachen von Resultate liefert. unterschiedlichen Versuchen konnte eine hohe Übereinstimmung in der Bestimmung des Partikelwachstums zwischen der SFV-Technik und der dynamischen Bildanalyse (DIA) als Referenzmethode gefunden werden. Die Wahl der richtigen Einstellung des Partikelringspeichers hat direkten Einfluss auf die gemessenen Partikelgrößen. Um die unterschiedlichen Prozessphasen Vorheizen, Trocknung/Ausheilen – überwachen zu können, sollte eine Ringspeichergröße von 50000 Partikeln gewählt werden. Die Auswahl der geeigneten Ringspeichergröße ist abhängig vom Volumenstrom, von der Beladung des Coaters und von der Vorheizzeit. Besonders gleichmäßige Partikelgrößenmessungen konnten in initialen Sprühphase erzielt werden, wenn der Ringspeicher während Vorheizphase komplett mit Partikeldaten gefüllt wurde. Die Partikelgrößenerfassung in der finalen Sprühphase war hingegen unabhängig von der initialen Füllung. Unterschiede in der verwendeten Sprührate hatten nur einen geringen Einfluss auf den detektierten Anstieg der Partikelgröße. Dieser wurde allerdings stark vom Volumenstrom beeinflusst, da eine Anderung des Volumenstroms zu Anderungen der Partikelrate führte. In jedem Coatinglauf wurden die reproduzierbarsten Ergebnisse des Partikelgrößenwachstums in den letzten zwei Fünfteln Sprühphase erhalten. Durch Linearisieren und Extrapolieren dieses Abschnitts war es möglich, die aufgetragene Filmdicke zu errechnen.

Trotz des sehr diffusen Pelletbetts an den Messpositionen der Raman-Sonde konnten die charakteristischen Raman-Banden der Arzneistoffe in den Kernen erfasst werden. Mit zunehmender Schichtdicke des Polymerfilms nahm die Intensität dieser scharfen, arzneistoffspezifischen Banden ab. Die Polymere des Filmüberzugs lieferten nur wenige, nicht intensive Raman-Banden, die nicht zur Quantifizierung herangezogen werden konnten. Allerdings konnte eine Zunahme des Fluoreszenz-Effekts beobachtet werden, der von dem Hilfsstoff Talkum herrührte. Die Zunahme des Fluoreszenz-Effekts und die gleichzeitige Abnahme der Banden der Arzneistoffe lieferten quantitative Information für die PLS-Analyse. Auch die Zugabe des Weißpigments Titandioxid führte zu einer Abdeckung der Arzneistoffbanden und zur Entstehung neuer, charakteristischer TiO₂-Banden. In dieser Arbeit konnten allerdings auch PLS-Kalibriermodelle mit niedrigen Kalibrierfehlern erstellt werden,

68 Zusammenfassung

wenn beide untersuchten Hilfsstoffe (Talkum, TiO₂) nicht in der Polymerdispersion enthalten waren. Im Laufe des Prozesses kam es bei den aufgenommenen Spektren zu einem Basisliniendrift. Daher war es notwendig, die Spektren für die PLS-Regression vorzubehandeln. Die besten PLS-Kalibriermodelle basierten auf SNV-transformierten Raman-Spektren. Zudem wurden starke Ausreißer zu Beginn der Sprühphase ermittelt und eliminiert. Letztlich war es möglich, den Endpunkt der Coatingprozesse durch die Filmdicken, die mit Hilfe der Raman-Spektroskopie vorhergesagten wurden, abzuschätzen.

Summary 69

5 Summary

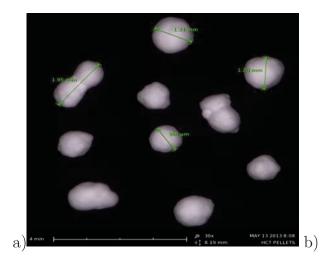
In the current study, a Raman process analyzer and a probe for particle sizing (SFV) probe) were implemented simultaneously into a Wurster fluidized bed coater for process control of pellet coating processes. Multivariate PLS calibration models were built on in-line detected Raman spectra. For the first time spatial filtering velocimetry (SFV) was used to provide the required reference values (film thickness) for PLS analysis. Spatial filtering velocimetry could be proven to give reliable results when monitoring a coating process. Within different trials, a high conformity in the determination of the particle growth was given between SFV and the reference method. To monitor the different stages of a coating process – preheating, spraying, drying/curing – a particle buffer size of not more than 50000 particles should be chosen, dependent on the inlet air capacity, the material loading and the preheating time. Smoothest results for the initial process were observed when the ring buffer was completely filled with particles during the preheating period. However, final results were independent of the initial filling. While differences in the applied spray rate had minor influence on the detected increase in particle size, it was highly effected by differing inlet air volume, which resulted in differing particle rates in the SFV probe. However, further studies will evaluate, whether this effect was maybe due to segregation inside the coating chamber. Most reproducible results in the particle size increase were detected in the last two-fifth of spraying time of each coating run. By linearizing and extrapolating this part, it was possible to calculate the applied film thickness.

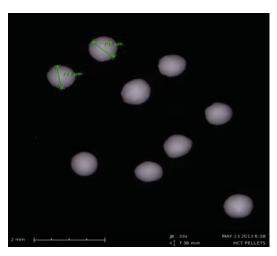
The characteristic Raman bands of the active ingredients inside the pellet cores were detected despite a very diffuse pellet bed at the measuring position of the Raman probe. The intensity of the sharp, drug specific Raman bands decreases with increasing film thickness. The film polymers provide only a few and less intensive Raman bands, which could not be used for quantification. But an increasing fluorescence effect, due to the excipient talcum, was observed. The increasing fluorescence effect and the decreasing Raman bands of the active ingredients provide quantitative information for the PLS analysis. By adding the whitening pigment titanium dioxide similar results were obtained: Drug specific Raman bands were covered and new, characteristic TiO₂-bands arose. In this study however PLS models with low calibration errors were achieved, even if the coating dispersions did not contain the excipients talc and TiO₂. During the process a baseline drift became evident among the spectra. Therefore a pretreatment of the spectral data was necessary. Best PLS calibration models were based on SNV normalized Raman spectra. Furthermore strong outliers, which were found at the beginning of the spraying period, were removed. Finally, it was possible to estimate the endpoint of the coating processes on the film thickness predicted by Raman spectroscopy.

6 Experimenteller Teil

6.1 Kerne und Überzugsmaterialien

Für die Versuche, die mit der Parsum[®]-Sonde in-line durchgeführt wurden, wurden mit HCT und Polyvinylalkohol-Polyethylenglycol-Propfcopolymer befilmte Pellets (Hydrochlorothiazid befilmte auf Cellets[®]500 ((IPC, Dresden, Deutschland)[83]) (Charge: 0577/2010) (Abbildung 45, schwarze Linie) oder Theophyllin-Pellets (Temmler Ireland, Killorglin, Co Kerry, Irland) (Charge: 2997) (Abbildung 45, graue Linie) verwendet. Sugar Spheres Sanaq[®] (Pharmatrans-Sanaq, Allschwil, Schweiz) (Charge: 1003AD) wurden als Kernmaterial bei den Versuchen verwendet, in denen die Parsum[®]-Sonde at-line zum Einsatz kam. Dimethylaminoethyl Methacrylat Copolymer (Eudragit® EPO) (Charge: G120231025), Ammonium Methacrylat Copolymer Typ A (Eudragit® RL30D) (Charge: G120716111), Methacrylat Copolymer Typ B (Eudragit® RS30D) (Charge: Ammonium $PlasACRYL^{\circledR}$ G120618106) (Fertigmixtur aus Glycerolmonostearat, Triethylcitrat, Polysorbat 80 und Wasser) (Charge: PT130604) wurden von Evonik Industries (Darmstadt, Deutschland) bezogen. Natriumlaurylsulfat (Charge: 12153013) und Titandioxid (Charge: 12299511) wurden von Caeser&Loretz (Hilden, Deutschland) erworben, Stearinsäure (Charge: CH/T100187504) von Baerlocher Triethylcitrat (Charge: K41032559030) von (Lingen, Deutschland), (Darmstadt, Deutschland) und Talkum (Charge: 2009100) von C.H. Erbsloeh (Krefeld, Germany).





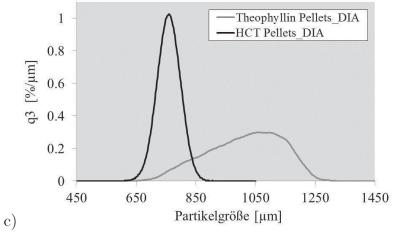


Abbildung 45: Kerne: a) Theophyllin Pellets, b) HCT befilmte Pellets (Lichtmikroskopisches Bild) c) Volumenverteilung (q3 [%/µm]) gemessen mit der dynamischen Bildanalyse (n=3).

6.2 Coating Dispersionen

Die in dieser Arbeit verwendeten Coating Dispersionen wurden basierend auf den in Tabelle 15 zusammengefassten Hilfsstoffen hergestellt. Die Dispersionen für die Vorversuche im Hüttlin Mycolab-Wirbelschichtgerät, für den Versuch mit der SFV-Sonde im at-line Betrieb und für den Versuch 1 wurden wie folgt hergestellt. Wasser wurde auf 50 °C erhitzt und in ein Gefäß gefüllt. Sukzessiv wurden Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat in das Wasser eingerührt bis eine klare Lösung entstand. Talkum und zusätzliches Wasser bei Raumtemperatur wurden 10 Minuten mit Hilfe eines Ultra-Turrax[®] (IKA-Werke, Staufen, Deutschland) homogenisiert. Unter ständigem Rühren wird die Talkum Wasser Mixtur langsam in die Eudragit[®] Lösung gegossen.

Für Versuch 2 wurden Triethylcitrat und Talkum für 10 min in Wasser homogenisiert (Ultra-Turrax[®]). Die Eudragit[®] RL30D- und RS30D-Dispersionen wurden im Verhältnis vier zu sechs vereint und gerührt. Beide Suspensionen wurden zusammengeführt, indem die erste Suspension unter ständigem Rühren langsam in die Eudragit[®]-Mixtur gegeben wurde. PlasACRYL[®] wurde manuell geschüttelt und gerührt für die Herstellung der Dispersionen in Versuch 3. Die Eudragit[®] RL30D-und RS30D-Dispersionen wurden vereint und zu der PlasACRYL[®]-Suspension hinzugegeben. Wasser und Triethylcitrat wurden unter Rühren in die Eudragit[®]-Mixtur gegossen. Die Dispersionen für den Versuch 4 wurden analog zu denen aus Versuch 3 hergestellt, nur dass noch Titandioxid bei Versuch 3 hinzugefügt wurde. Alle fertigen Dispersionen wurden vor dem Versprühen durch ein 0,5 mm Sieb gegeben.

Tabelle 15: Zusan	Mengen des fes			,	aigorami v	billa	are r	10118011	Dabiel ella	aai
den	Mengen des les	Allten	5 [70 (W/W)]	· _ T		ا دد		1	T 1:	=-

	Kerne	Eudragit® EPO	Eudragit [©] RL 30D	Eudragit [®] RS 30D	Natriumlauryl sulfat	Stearinsäure	Triethyl-citrat	$ m PlasACRYL^{\scriptsize @}$	Talkum	Titandioxid	Feststoff-anteil [%]
At-line Versuch	Sucrose-Pellets	57,13	-	-	5,73	8,6	-	-	28,53	-	15
Versuch 1 & Vor- versuche	HCT- Pellets	57,13	-	-	5,73	8,6	-	-	28,53	-	15
Versuch 2	Theophyllin-Pellets	-	25,00	37,49	-	-	6,26	-	31,25	-	20
Versuch 3	Theophyllin-Pellets	-	34,79	52,17	-	-	4,33	8,67	-	-	20
Versuch 4	Theophyllin-Pellets	-	29,64	44,46	-	-	3,71	7,37	-	34,8	23,48

6.3 Beschichtungsmethode und Probenzugprozedur

Pro Versuch wurden drei Chargen mit jeweils 1000 g Starterpellets unter den gleichen Bedingungen (Tabelle 16) beschichtet und als Lauf 1-3 bezeichnet. Die jeweiligen Dispersionen wurden über eine Sprühzeit von 135 min (Versuch 1) oder 190 min (Versuche 2-4) versprüht. Die Einstellung der Sprührate auf etwa 7,9 g/min (Versuch 1, 2) und 4,8 g/min (Versuch 3, 4) führt zu einem theoretischen Massenzuwachs von 15,9% (w/w) in Versuch 1, 30,0% (w/w) in Versuch 2, 18,2% (w/w) in Versuch 3 und 21,4% (w/w) in Versuch 4. Zum Zeitpunkt des Probenzugs während der Sprühphase wurde die versprühte Menge Dispersion durch Wägung ermittelt und daran dann die Sprührate berechnet. Alle Coating-Läufe wurden in einem Wurster-Wirbelschichtgerät im Labormaßstab durchgeführt (GPCG1, Glatt, Binzen, Deutschland). Die Höhe des Wursterrohrs wurde auf 30 mm eingestellt und es wurde eine C 1-122-00088-3 Bodenplatte verwendet. Es wurde mit 2 bar Zerstäuberluft, unter Verwendung einer 0,8 mm (Versuch 1) oder einer 1,2 mm (Versuch 2-4), gesprüht. Für den Flüssigkeitstransport wurden eine peristaltische Pumpe (Isomatec, IDEX Health&Science, Wertheim, Deutschland) und ein Silikonschlauch mit 2 mm Innendurchmesser verwendet.

Fünf Proben wurden nacheinander alle 27 (Versuch 1) oder alle 38 min (Versuche 2-4) während der Sprühphase gezogen. In Versuch 1 wurde die sechste Probe nach der 10 minütigen Trocknungsphase entnommen und die letzte Probe wurde gezogen nachdem die Pellets aus dem Coater entfernt und 2 Stunden bei 40 °C und anschließend 10 Stunden an der Luft getrocknet wurden. In den Versuchen 2-4 wurde die sechste Probe nach der 30 minütigen Ausheilphase (10-20% r.h.) gezogen

und eine letzte Probe wurde entnommen, nachdem die Pellets vom Coater entnommen wurden und 12 Stunden an der Luft getrocknet wurden. Eine zusätzliche Probe wurde in den Versuchen 3 und 4 nach der Vorheizphase gezogen. Die Proben aus Versuch 1 wogen 18 g (ca 50500 Pellets), aus Versuch 2 16 g (ca 16900 Pellets) und aus den Versuchen 3 und 4 12 g (ca 12600 Pellets). Die Prozessdaten der Versuche 1-4 sind in Tabelle 16 aufgeführt.

Tabelle 16: Prozessparameter ((1): Prozessdaten Lauf 1, (2): Prozessdaten Lauf 2, (3): Prozessdaten Lauf 3)

	Prozess- zeit [min]	Sprüh- rate [g/min]	$egin{aligned} & ext{Volumen-} \ & ext{strom} \ & ext{[m}^3/ ext{h]} \end{aligned}$	Zuluft- temperatur [°C]	Produkt- temperature [°C]	Abluft-feuchte [% r.h.]
Versuch 1						
Vorlauf	5	-	100	0	22(1), 27(2), 22(3)	40(1), 25(2), 34(3)
Aufwärmen	10	-	100	40	33	33(1), 24(2), 29(3)
Coating	135	7,9	100	40	27-31	35(1), 30(2), 32(3)
Trocknung	10	-	100	40	37	20(1), 19(2), 18(3)
Versuch 2						
Vorlauf	5	-	100	0	23	44(1), 39(2), 42(3)
Aufwärmen	10	-	100	40	31	39(1), 33(2), 35(3)
Coating	190	7,9	100	40	28-31	36(1), 35(2), 36(3)
Pause	10	_	100	67	up to 49	19(1), 21(2), 17(3)
Ausheilen	30	7,9	100	67	45-50	18(1), 20(2), 19(3)
Trocknung	3	_	100	0	50	11(1), 14(2), 13(3)
Versuch 3						
Vorlauf	5	_	100	0	20(1), 23(2), 22(3)	33(1), 33(2), 39(3)
Aufwärmen	10	_	100	45	34	27(1), 27(2), 35(3)
Coating	190	4,8	100	45	33-35	18(1), 22(2), 26(3)
Pause	10	_	100	67	up to 49	11(1), 15(2), 17(3)
Ausheilen	30	4,8	100	67	45-50	10(1), 16(2), 18(3)
Trocknung	30	_	50-25	0	31	9(1), 9(2), 12(3)
Versuch 4						
Vorlauf	5	_	100	0	21(1), 27(2), 24(3)	32(1), 19(2), 46(3)
Aufwärmen	10	_	100	45	33	28(1), 20(2), 42(3)
Coating	190	4,8	100	45	33-35	22(1), 20(2), 31(3)
Pause	10	-	100	68	up to 49	13(1), 14(2), 21(3)
Ausheilen	30	4,8	100	68	45-50	14(1), 15(2), 21(3)
Trocknung	30	-	100	0	31	16(1), 18(2), 24(3)

6.4 Modifiziertes optisches Ortsfilterverfahren (SFV)

Die Partikelgröße wurde in-line mit einer Sonde vermessen, die mit dem optischen Ortsfilterverfahren arbeitet (Parsum[®] IPP 70, Parsum, Chemnitz, Deutschland). Die Sonde soll möglichst auf eine Höhe in der Beschichtungskammer eingebracht werden, auf der jede Partikelgröße während des Prozesses präsent ist. Daher wurde sie in den unteren Teil der Expansionskammer, aber über dem Partikelniveau bei ausgeschalteter Fluidisierungsluft, installiert (auf eine Höhe von 9,5 cm und Tiefe von 2 cm) (Abbildung 10). Die Sonde wurde zwischen den Läufen nicht aus dem Coater entfernt. An der Spitze der Stabsonde befindet sich ein entfernbarer Dispergierer, der den 10 mm breiten Messspalt umschließt. Die Pellets fallen durch eine kleine Röhre innerhalb des Dispergierers. Daher ist die Größe der eintretenden Partikel wegen des Röhrendurchmessers auf 4 mm limitiert. Der Dispergierer besteht im Inneren aus einem System von Luftschlitzen, das die beiden Hauptluftkanäle im Stab der Sonde miteinander verbindet. Druckluft wird durch diese Kanäle geleitet, um den eintretenden Partikelstrom zu verdünnen, um den Partikelstrom zu zentrieren und um die Saphirfenster von Staub Coatingflüssigkeit sauber zu halten. Der Druckluftstrom wurde vor dem Eintritt in die Sonde durch eine spezielle Luftbereitstellungseinheit auf 3 L/min (externer Hauptkanal) und 20 L/min (interner Hauptkanal) geleitet.

Die Sonde liefert eine Reihe von Abschattungssignalen, die durch die Partikel zustande kommen, wenn diese durch das Laserfeld treten. Das Feld wird durch mehrere optische Fasern erzeugt. Die gemessenen Schattensignale werden zu einem Computer transferiert, durch den die Sehnenlängen berechnet werden. Die Ergebnisse werden in einem Ringspeicher gespeichert. Die Kapazität dieses Speichers lässt sich auf 1000 bis 2 Millionen individuelle Partikel einstellen. Wenn der Ringspeicher gefüllt ist, bleibt die Gesamtzahl der vermessenen Partikel konstant, indem neue Daten in den Speicher eintreten und die alten dadurch überschreiben (FIFO-Speicher). Daher wird eine konstant erneuerte Sehnenlängenverteilung (Anzahlverteilung Q0) erzeugt.

Es ist möglich einen Wirbelschichtprozess mit vier individuellen Parsum[®]-Sonden zu überwachen und dabei nur ein Parsum[®]-Software-Paket als Kontrollmodul zu verwenden. Die Sonde, die in den jetzigen Versuchen in den Coater installiert wurde, wurde mit drei der vier Kanäle kontrolliert. Daher konnten drei verschiedene Sondeneinstellungen für die einzelne Sonde eingestellt werden. Ringspeichergrößen von 50000, 100000, und 200000 Partikel (Versuch 1, Versuch 2) und von 5000, 30000 und 50000 Partikel (Versuch 3, Versuch 4) wurden untersucht indem drei unterschiedliche Einstellungen pro Coating Lauf verwendet wurden. Die Ringspeichergröße war der einzige variierte Parameter. Die Sehnenlängen werden automatisch jede Sekunde vom Ringspeicher abgebildet und alle 10 s gespeichert

(data log interval). Von der anfänglichen Verteilung (Q0-Verteilung) wird eine Volumenverteilung berechnet.

Zusätzlich zu der Sehnenlänge misst die Sonde auch die Geschwindigkeit eines jeden Pellets und eine Geschwindigkeitsverteilung wird berechnet. Unter Verwendung des Dispersers werden die Partikel durch den Luftstrom im Messkanal beschleunigt. Die Breite der gesamten Pellet Geschwindigkeitsverteilung sollte kleiner sein als der definierte Geschwindigkeitsmessbereich. Ansonsten werden Pellets mit höherer oder geringerer Geschwindigkeit als die definierte minimale oder maximale Geschwindigkeit nicht erfasst. In dieser Studie ist der Geschwindigkeitsmessbereich auf 0-50 m/s eingestellt.

Die Technik der Sonde erfasst kontinuierlich die relative Partikelkonzentration im Messvolumen (Loading [%]). Um überschätzte Partikelgrößen zu kompensieren, die durch Koinzidenzen zwischen den Pellets zustande kommen, kann ein limitierender (maximum Loading [%]) definiert werden. Bei Überschreitung dieses limitierenden Wertes werden die derzeitigen Daten nicht im Ringspeicher gespeichert. In dieser Studie wurde ein maximales Loading von 30% eingestellt, weil speziell in den pulsierenden Prozessphasen, z.B. zu Beginn der Vorheizphase oder Sprühphase, der reduzierte Loading-Wert ein mathematisches Instrument ist, um Fehler bei der Partikelgrößenmessung zu vermeiden, die durch Koinzidenzen bedingt Möglichkeit, um die Partikelgrößenverteilung andere überschätzten Partikeln zu halten, ist die Limitation des Partikelgrößenbereichs (Größenmessbereich [µm]). In diesen Versuchen wurde der Größenmessbereich auf limitiert. Zehn Siebgrößen wurden für die Berechnung der Partikelgrößenverteilung verwendet, in Versuch 1(0, 200, 400, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900 und 1000 μ m) und in den Versuchen 2-4 (0, 400, 600, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400 und 1600 µm).

6.5 Dynamische Bildanalyse (DIA)

Die erhaltenen Proben wurden at-line jeweils einmal mit dem DIA-System untersucht. Die Bildanalyse wurde mit dem CamsizerXT[®] (Retsch[®] Technology, Haan, Deutschland) mit dem X-Fall-Modul (Betrieb im freien Fall) durchgeführt. Der CamsizerXT[®] benutzt zwei Stroboskop Lichtquellen. Die belichteten und dispergierten Partikel werfen scharfe Schatten auf die beiden Kameras auf der gegenüberliegenden Seite der Lichtquellen. Die eine Kamera arbeitet mit einer hohen Vergrößerung und erfasst kleine Partikel mit einer Auflösung von 1 μm/pixel. Die andere Kamera erfasst größere Partikel mit einer Auflösung von 15 μm/pixel und einem weiteren Sichtfeld. Die ermittelte Sehnenlänge (xc_{min}) ist definiert als die Breite der Partikelprojektion. Es ist die kleinste der maximalen Sehnenlängen, gemessen aus 32 Richtungen (siehe 3.1, Abbildung 7). Diese Messrichtungen sind

definiert durch die Ermittlung der Distanz zwischen den Randpixeln des Schattenbildes des Partikels. Die Volumenverteilung wurde aus diesen xc_{min} Sehnenlängen berechnet und für die Auswertung in dieser Studie benutzt.

6.6 Untersuchung der Coating Hilfsstoffe mit Hilfe der off-line Raman Spektroskopie

Etwa 2 g von jedem festen Coating-Hilfsstoff wurde in Schnappdeckelgläser gefüllt off-line in der lichtundurchlässigen Kaiser Messkammer (2004018X1: Messkammer) vermessen (n=3). Polymerfilme wurden von jeder Coating-Dispersion mit der Solvent-Casting-Methode auf einer Filmziehbank hergestellt. Nach 48 h Trocknung wurden drei kreisförmige Ausschnitte aus dem Film in dem Kaiser Probenhalter (2004013X: Probenhalter) positioniert und nacheinander in der Messkammer vermessen (n=3). Die Flüssigkeiten wurden in die Kaiser-Küvette (SRS-CYCLO Küvette: Probenküvette) gefüllt, die für die Messung auch in die Probenkammer platziert wurde (n=3). Jede Probe wurde mit einer Belichtungszeit von 10 s und einem Scan vermessen. Der Sondenkopf war mit einer zylindrischen, nicht-verschlossenen Röhre für alle off-line Messungen ausgestattet. Mittelwertsspektren aus drei Messungen wurden mit Excel[®] (Version 2010) berechnet.

6.7 In-line Raman Spektroskopie

Der RamanRXN2 analyzer® (Kaiser Optical Systems, Ann Arbor, MI, USA) mit einem kontaktfreien optischen Sondenkopf (PhAT-Sonde) wurde für die Datenerfassung genutzt. Der Sondenkopf wurde vor Staub und Coating Dispersion durch eine zylindrische Kappe geschützt. Diese besteht aus einem Edelstahl-Rohr mit einem NIR durchlässigen Glas Fenster am Ende, das das Rohr versiegelt (SN0003949: Schutzkappe). Der Sondenkopf wurde in der Coatingkammer oberhalb des Wurster-Rohres auf einer Höhe von 23 cm und einer Tiefe von 1 cm (Abbildung 10) angebracht. Der Laserstrahl (400 mW) wurde durch einen Diodenlaser bei 785 nm generiert. Der Durchmesser des Laserspots betrug 6 mm, was einer belichteten, kreisrunden Fläche von 28.3 mm² entspricht. Die Raman-Spektren wurden mit einer Messrate von 1/min, 1 Scan und einer Belichtungszeit von 55 s, erfasst.

7 Anhang

7.1 Richtigkeit der Partikelgrößenmessung

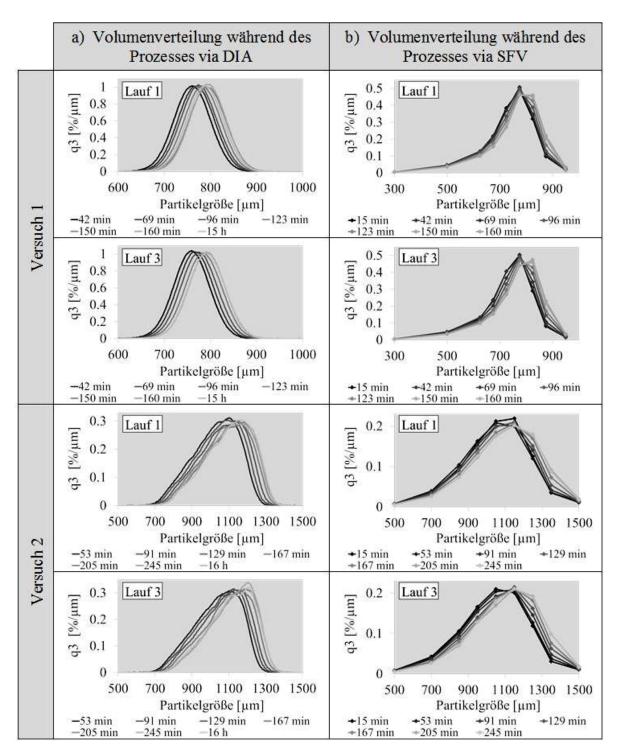


Abbildung 46: Volumenverteilung (q3 [%/µm]) at-line (DIA) (a) und in-line (SFV) (b) während des Beschichtungsprozesses von Versuch 1 (Lauf 1, Lauf 3) und Versuch 2 (Lauf 1, Lauf 3) (schwarze Linien: Coating Start, hellgraue Linien: Coating Ende).

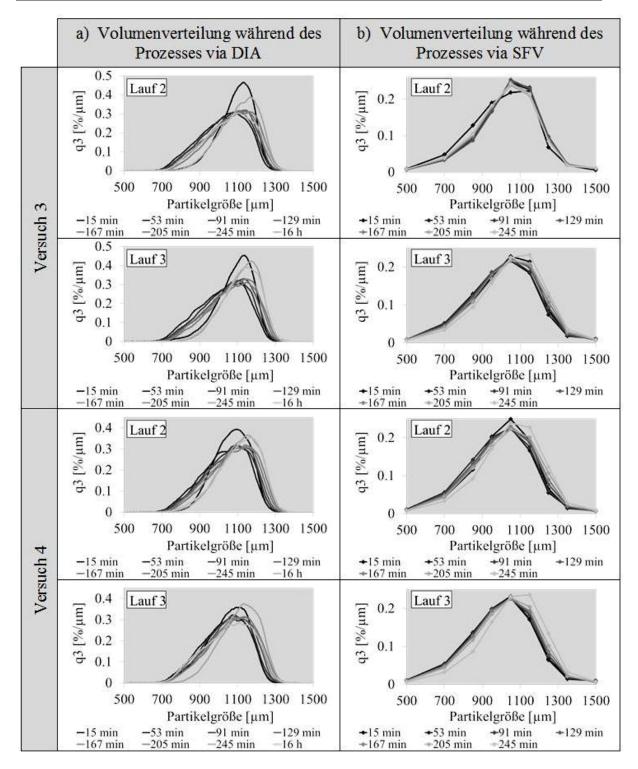


Abbildung 47: Volumenverteilung (q3 [%/µm]) at-line (DIA) (a) und in-line (SFV) (b) während des Beschichtungsprozesses von Versuch 3 (Lauf 2, Lauf 3) und Versuch 4 (Lauf 2, Lauf 3) (schwarze Linien: Coating Start, hellgraue Linien: Coating Ende).

7.2 Optimale Anzahl an Hauptkomponenten

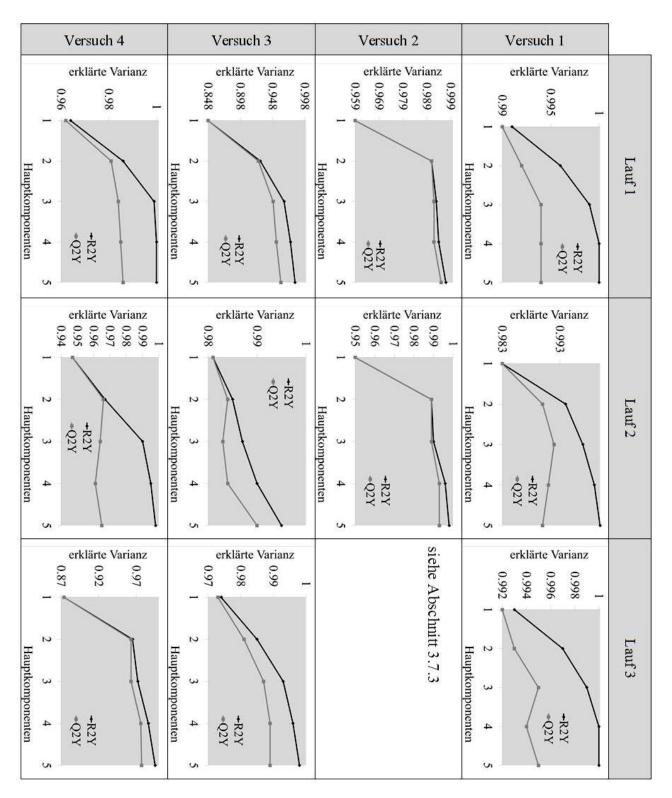


Abbildung 48: Bestimmtheitsmaß (R^2Y) (schwarze Linien) und Vorhersagemaß (Q^2Y) (graue Linien) mit steigender Modellkomplexität.

Anhang Anhang

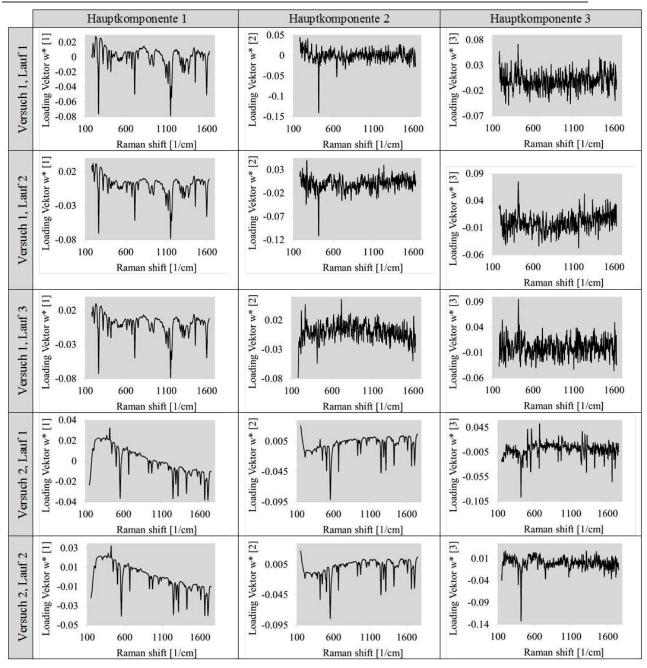


Abbildung 49: Wichtungsvektoren (w*-Loadings) der ersten Hauptkomponente (links), der zweiten Hauptkomponente (Mitte) und der dritten Hauptkomponente (rechts) für Versuch 1 (Lauf 1-3) und Versuch 2 (Lauf 1, Lauf 2).

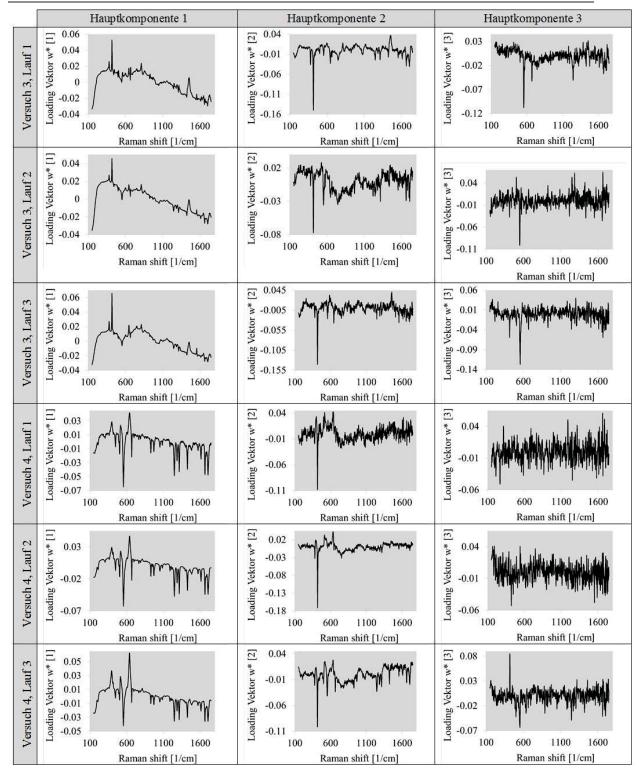


Abbildung 50: Wichtungsvektoren (w*-Loadings) der ersten Hauptkomponente (links), der zweiten Hauptkomponente (Mitte) und der dritten Hauptkomponente (rechts) für Versuch 3 (Lauf 1-3) und Versuch 4 (Lauf 1-3).

7.3 Datenvorbehandlung der Objekte

7.3.1 SNV-Transformation

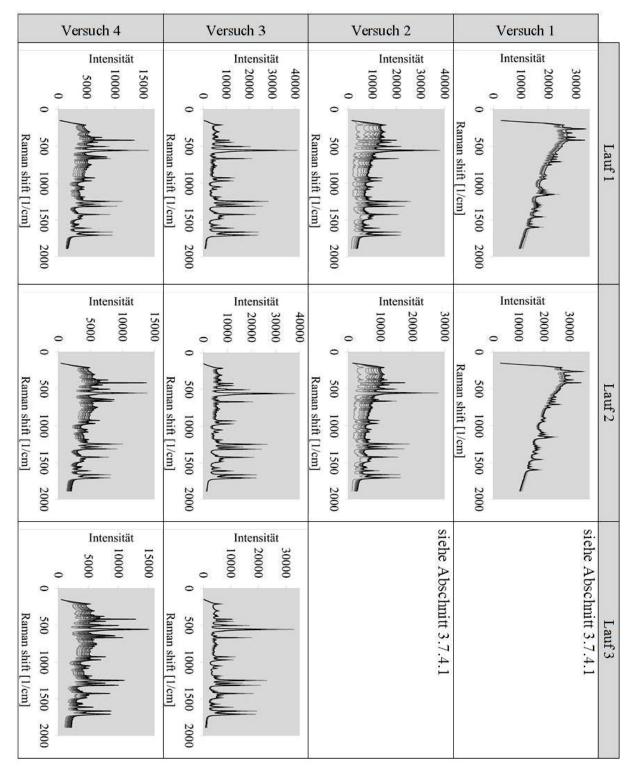


Abbildung 51: Nicht vorbehandelte Raman-Spektren mit Basisliniendrift während der Sprühphase.

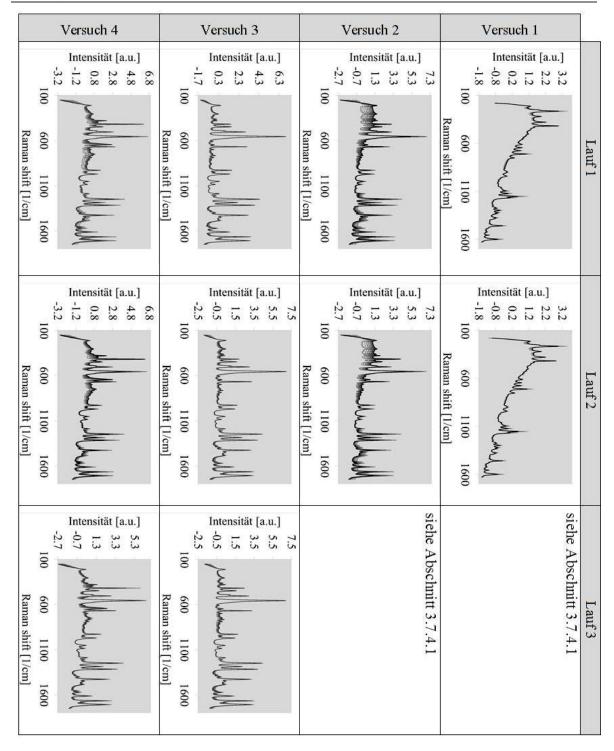


Abbildung 52: SNV-transformierte Raman-Spektren während der Sprühphase.

Anhang Anhang

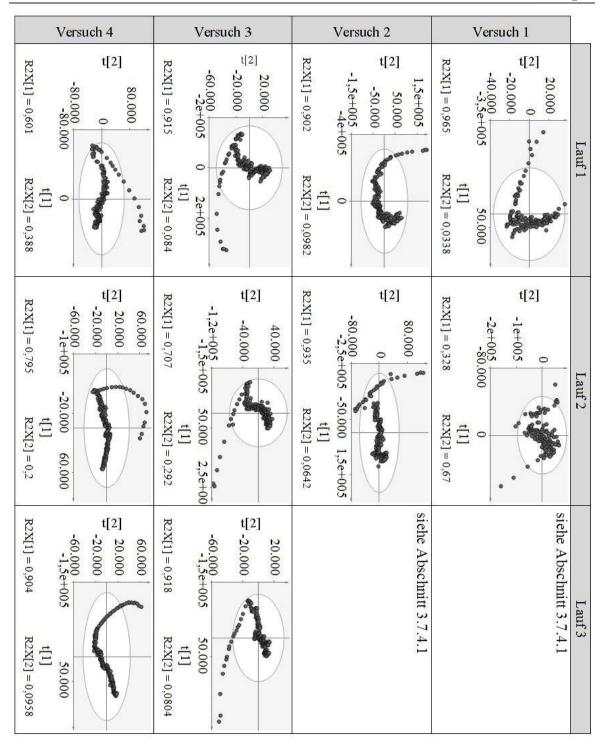


Abbildung 53: PLS-Scores von nicht vorbehandelten Raman-Spektren.

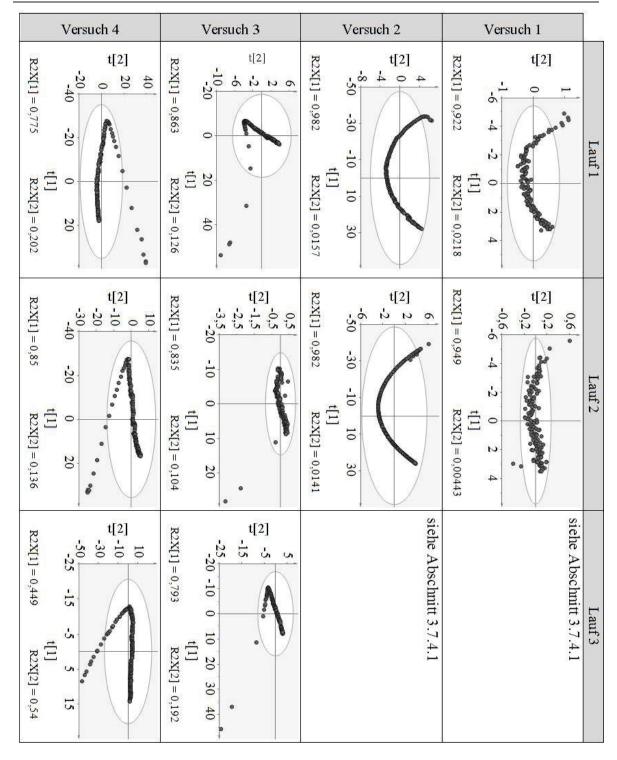


Abbildung 54: PLS-Scores der SNV-transformierten Raman-Spektren.

Anhang Anhang

$7.3.2 \, \mathrm{MSC}$

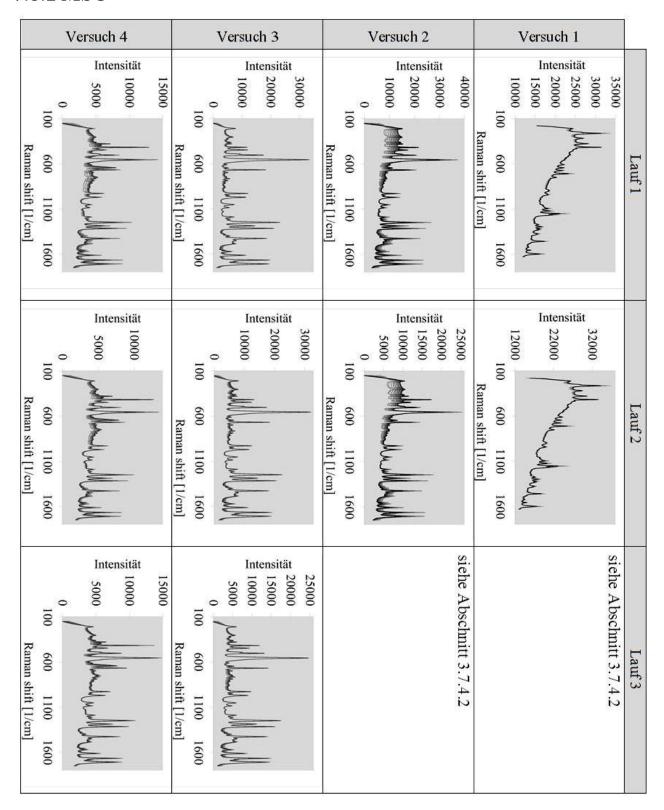


Abbildung 55: MSC-transformierte Raman-Spektren während der Sprühphase.

7.3.3 Erste Ableitung

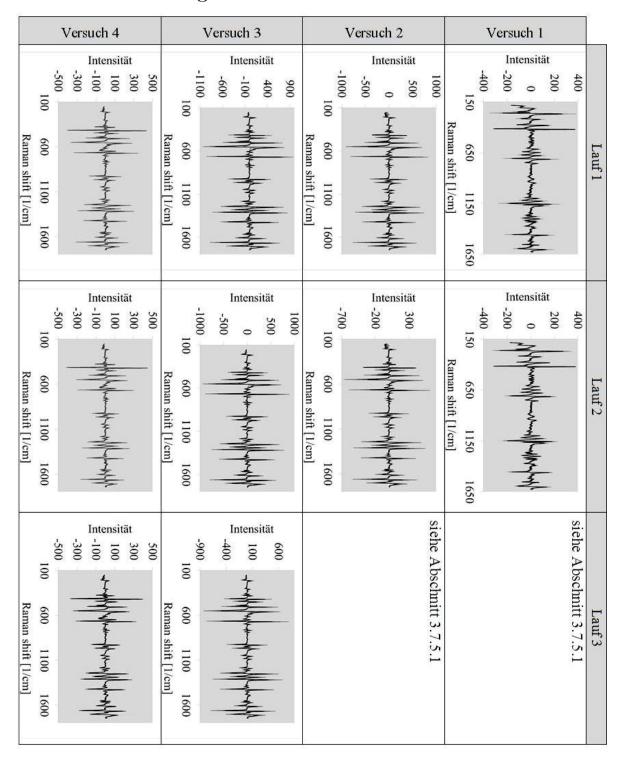


Abbildung 56: Erste Ableitung der Raman-Spektren während der Sprühphase.

7.3.4 Ermittlung von Ausreißern

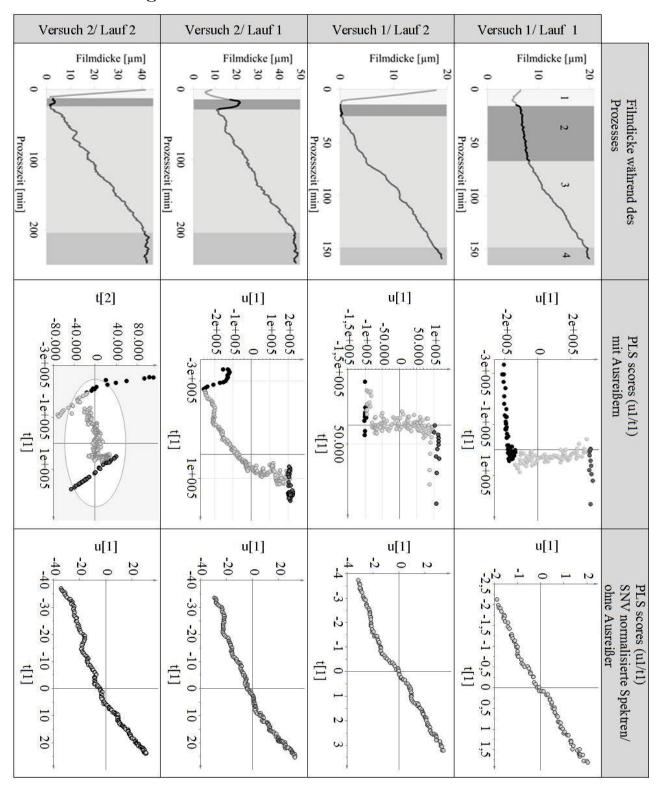


Abbildung 57: Filmdicke während des Prozesses (links). PLS-Scores (u1/t1) mit Ausreißern (graue und schwarze Punkte) (Mitte) und mit SNV-normalisierten Spektren und ohne Ausreißern (rechts). Abschnitt 1: Vorheizphase, Abschnitt 2: initiale Sprühphase, Abschnitt 3 und hellgraue Punkte: Sprühphase (Modelldaten), Abschnitt 4: Trocknungsphase (Versuch 1), Ausheilphase (Versuch 2).

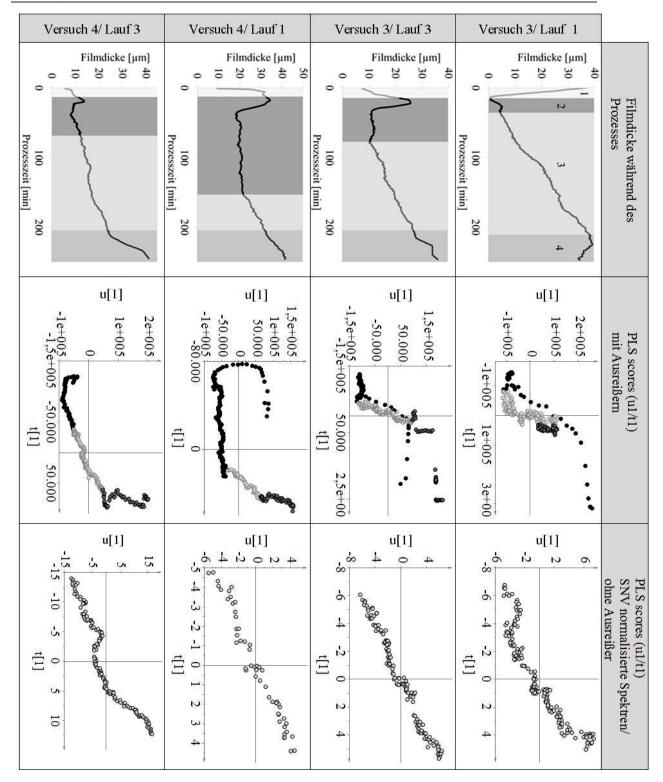


Abbildung 58: Filmdicke während des Prozesses (links). PLS-Scores (u1/t1) mit Ausreißern (graue und schwarze Punkte) (Mitte) und mit SNV-normalisierten Spektren und ohne Ausreißern (rechts). Abschnitt 1: Vorheizphase, Abschnitt 2: initiale Sprühphase, Abschnitt 3 und hellgraue Punkte: Sprühphase (Modelldaten), Abschnitt 4: Ausheilphase.

7.3.5 PLS-Kalibriermodelle mit Datenvorbehandlungen

Tabelle 17: PLS-Kalibriermodelle mit Eliminierung der Daten aus der Vorheizphase (Modell 2) und der Ausheilphase (Modell 3), mit Verkleinerung des spektralen Bereichs (Modell 4), mit Eliminierung von Ausreißern (Modell 5) und mit SNV-Transformation (Modell 6). Die Bewertung des Bestimmtheitsmaß (R²Y) und des Vorhersagemaß (Q²Y) anhand einer Datenteilung (Modelle 7,8). PLS-Kalibriermodelle mit MSC-Datenvorbehandlung (Modell 9), mit kombinierten Spektralfiltern (Modelle 10,11) und mit segmentierter Spektralbereichen (Modelle 12-15).

Modell Nummer	Versuch / Lauf (Kalibrierung)	Z	Normalisierung	Spektraler Bereich [cm ⁻¹]	$\mathbb{R}^2 Y$	Q^2Y	RMSECV	RMSEE
1	2 / 1	247	-	150-1890	0,906	0,906	3,974	3,998
2	2 / 1	232	-	150-1890	0,948	0,947	2,789	2,792
3	2 / 1	191	-	150-1890	0,947	0,946	2,437	2,424
4	2 / 1	191	-	150-1750	0,948	0,946	2,435	2,422
5	2 / 1	177	-	150-1750	0,971	0,971	1,785	1,798
6	2 / 1	177	SNV	150-1750	0,991	0,991	0,999	1,007
7	2 / 1	88	SNV	150-1750	0,991	0,991	0,978	0,988
8	2 / 1	89	SNV	150-1750	0,991	0,99	1,032	1,042
9	2 / 1	177	MSC	150-1750	0,985	0,985	1,292	1,296
10	2 / 1	177	SNV+erste Ableitung	150-1750	0,994	0,99	1,034	0,858
11	2 / 1	177	SNV+zweite Ableitung	150-1750	0,992	0,99	1,033	0,944
12	2 / 1	177	SNV	530-655	0,991	0,991	0,998	1,006
13	2 / 1	177	SNV	804-984	0,992	0,992	0,97	0,974
14	2 / 1	177	SNV	185-900	0,991	0,991	1,016	1,024
15	2 / 1	177	SNV	1175-1335	0,991	0,991	1,005	1,012

Tabelle 18: PLS-Kalibriermodelle mit Eliminierung der Daten aus der Vorheizphase (Modell 2) und der Ausheilphase (Modell 3), mit Verkleinerung des spektralen Bereichs (Modell 4), mit Eliminierung von Ausreißern (Modell 5) und mit SNV-Transformation (Modell 6). Die Bewertung des Bestimmtheitsmaß (R²Y) und des Vorhersagemaß (Q²Y) anhand einer Datenteilung (Modelle 7,8). PLS-Kalibriermodelle mit MSC-Datenvorbehandlung (Modell 9), mit kombinierten Spektralfiltern (Modelle 10,11) und mit segmentierter Spektralbereichen (Modelle 12-15).

Modell Nummer	Versuch / Lauf (Kalibrierung)	Z	Normalisierung	Spektraler Bereich [cm ⁻¹]	$\mathbb{R}^2 \mathbf{Y}$	Q^2Y	RMSECV	RMSEE
1	2 / 2	247	-	150-1890	0,796	0,792	6,175	6,158
2	2 / 2	233	-	150-1890	0,942	0,942	3,223	3,242
3	2 / 2	192	-	150-1890	0,927	0,927	3,219	3,241
4	2 / 2	192	-	150-1750	0,928	0,927	3,214	3,236
5	2 / 2	181	-	150-1750	0,921	0,921	3,182	3,202
6	2 / 2	181	SNV	150-1750	0,989	0,989	1,182	1,188
7	2 / 2	90	SNV	150-1750	0,989	0,988	1,22	1,208
8	2 / 2	91	SNV	150-1750	0,99	0,99	1,16	1,172
9	2 / 2	181	MSC	150-1750	0,969	0,966	2,083	2,026
10	2 / 2	181	SNV+erste Ableitung	150-1750	0,989	0,989	1,183	1,176
11	2 / 2	181	SNV+zweite Ableitung	150-1750	0,99	0,989	1,209	1,165
12	2 / 2	181	SNV	530-655	0,989	0,989	1,193	1,196
13	2 / 2	181	SNV	804-984	0,989	0,988	1,216	1,22
14	2 / 2	181	SNV	185-900	0,989	0,989	1,178	1,184
15	2 / 2	181	SNV	1175-1335	0,989	0,989	1,199	1,205

Tabelle 19: PLS-Kalibriermodelle mit Eliminierung der Daten aus der Vorheizphase (Modell 2) und der Ausheilphase (Modell 3), mit Verkleinerung des spektralen Bereichs (Modell 4), mit Eliminierung von Ausreißern (Modell 5) und mit SNV-Transformation (Modell 6). Die Bewertung des Bestimmtheitsmaß (R²Y) und des Vorhersagemaß (Q²Y) anhand einer Datenteilung (Modelle 7,8). PLS-Kalibriermodelle mit MSC-Datenvorbehandlung (Modell 9), mit Bildung der ersten Ableitung (Modell 10), mit Bildung der Savitzky-Golay Ableitung (Modell 11), mit kombinierten Spektralfiltern (Modelle 12,13) und mit segmentierter Spektralbereichen (Modelle 14-17).

Modell Nummer	Versuch / Lauf (Kalibrierung)	Z	Normalisierung	Spektraler Bereich [cm ⁻¹]	$\mathbb{R}^2 Y$	Q^2Y	RMSECV	RMSEE
1	3 / 1	246	-	150-1890	0,695	0,695	2,907	2,924
2	3 / 1	231	-	150-1890	0,63	0,628	2,954	2,966
3	3 / 1	191	-	150-1890	0,588	0,586	3,134	3,153
4	3 / 1	191	-	150-1750	0,588	0,586	3,134	3,152
5	3 / 1	155	-	150-1750	0,824	0,822	1,554	1,559
6	3 / 1	155	SNV	150-1750	0,929	0,926	1,002	0,994
7	3 / 1	77	SNV	150-1750	0,933	0,927	0,984	0,966
8	3 / 1	78	SNV	150-1750	0,928	0,922	1,032	1,013
9	3 / 1	155	MSC	150-1750	0,924	0,921	1,033	1,024
10	3 / 1	155	Erste Ableitung	150-1750	0,821	0,796	1,665	1,573
11	3 / 1	155	Savitzky-Golay	150-1750	0,824	0,822	1,554	1,559
12	3 / 1	155	SNV+erste Ableitung	150-1750	0,877	0,848	1,437	1,302
13	3 / 1	155	SNV+zweite Ableitung	150-1750	0,874	0,76	1,804	1,318
14	3 / 1	155	SNV	530-655	0,914	0,908	1,114	1,091
15	3 / 1	155	SNV	804-984	0,911	0,904	1,144	1,107
16	3 / 1	155	SNV	185-900	0,923	0,921	1,035	1,032
17	3 / 1	155	SNV	1175-1335	0,906	0,895	1,196	1,141

Tabelle 20: PLS-Kalibriermodelle mit Eliminierung der Daten aus der Vorheizphase (Modell 2) und der Ausheilphase (Modell 3), mit Verkleinerung des spektralen Bereichs (Modell 4), mit Eliminierung von Ausreißern (Modell 5) und mit SNV-Transformation (Modell 6). Die Bewertung des Bestimmtheitsmaß (R²Y) und des Vorhersagemaß (Q²Y) anhand einer Datenteilung (Modelle 7,8). PLS-Kalibriermodelle mit MSC-Datenvorbehandlung (Modell 9), mit Bildung der ersten Ableitung (Modell 10), mit Bildung der Savitzky-Golay Ableitung (Modell 11), mit kombinierten Spektralfiltern (Modelle 12,13) und mit segmentierter Spektralbereichen (Modelle 14-17).

Modell Nummer	Versuch / Lauf (Kalibrierung)	Z	Normalisierung	Spektraler Bereich [cm ⁻¹]	$\mathbb{R}^2 Y$	Q^2Y	RMSECV	RMSEE
1	3 / 2	246	-	150-1890	0,789	0,786	2,957	2,948
2	3 / 2	232	-	150-1890	0,805	0,798	2,826	2,797
3	3 / 2	191	-	150-1890	0,748	0,739	2,605	2,586
4	3 / 2	191	-	150-1750	0,748	0,739	2,606	2,586
5	3 / 2	165	-	150-1750	0,969	0,968	0,82	0,821
6	3 / 2	165	SNV	150-1750	0,982	0,982	0,621	0,619
7	3 / 2	82	SNV	150-1750	0,985	0,982	0,610	0,565
8	3 / 2	83	SNV	150-1750	0,986	0,984	0,593	0,561
9	3 / 2	165	MSC	150-1750	0,985	0,984	0,591	0,575
10	3 / 2	165	Erste Ableitung	150-1750	0,964	0,951	1,021	0,881
11	3 / 2	165	Savitzky-Golay	150-1750	0,969	0,968	0,82	0,821
12	3 / 2	165	SNV+erste Ableitung	150-1750	0,984	0,976	0,715	0,582
13	3 / 2	165	SNV+zweite Ableitung	150-1750	0,968	0,93	1,214	0,828
14	3 / 2	165	SNV	530-655	0,982	0,982	0,621	0,619
15	3 / 2	165	SNV	804-984	0,978	0,977	0,702	0,682
16	3 / 2	165	SNV	185-900	0,984	0,984	0,588	0,583
17	3 / 2	165	SNV	1175-1335	0,981	0,98	0,652	0,633

Tabelle 21: PLS-Kalibriermodelle mit Eliminierung der Daten aus der Vorheizphase (Modell 2) und der Ausheilphase (Modell 3), mit Verkleinerung des spektralen Bereichs (Modell 4), mit Eliminierung von Ausreißern (Modell 5) und mit SNV-Transformation (Modell 6). Die Bewertung des Bestimmtheitsmaß (R²Y) und des Vorhersagemaß (Q²Y) anhand einer Datenteilung (Modelle 7,8). PLS-Kalibriermodelle mit MSC-Datenvorbehandlung (Modell 9), mit Bildung der ersten Ableitung (Modell 10), mit Bildung der Savitzky-Golay Ableitung (Modell 11), mit kombinierten Spektralfiltern (Modelle 12,13) und mit segmentierter Spektralbereichen (Modelle 14-17).

Modell Nummer	Versuch / Lauf (Kalibrierung)	Z	Normalisierung	Spektraler Bereich [cm ⁻¹]	${f R}^2{f Y}$	Q^2Y	RMSECV	RMSEE
1	3 / 3	246	-	150-1890	0,775	0,774	3,532	3,547
2	3 / 3	231	-	150-1890	0,801	0,8	3,32	3,331
3	3 / 3	191	-	150-1890	0,665	0,65	3,074	3,038
4	3 / 3	191	-	150-1750	0,661	0,646	3,09	3,053
5	3 / 3	128	-	150-1750	0,962	0,962	0,892	0,895
6	3 / 3	128	SNV	150-1750	0,985	0,981	0,627	0,572
7	3 / 3	64	SNV	150-1750	0,987	0,98	0,646	0,524
8	3 / 3	64	SNV	150-1750	0,986	0,98	0,640	0,548
9	3 / 3	128	MSC	150-1750	0,983	0,98	0,646	0,596
10	3 / 3	128	Erste Ableitung	150-1750	0,974	0,931	1,192	0,735
11	3 / 3	128	Savitzky-Golay	150-1750	0,962	0,962	0,892	0,895
12	3 / 3	128	SNV+erste Ableitung	150-1750	0,986	0,952	0,997	0,539
13	3 / 3	128	SNV+zweite Ableitung	150-1750	0,982	0,931	1,264	0,624
14	3 / 3	128	SNV	530-655	0,976	0,975	0,725	0,714
15	3 / 3	128	SNV	804-984	0,983	0,975	0,719	0,607
16	3 / 3	128	SNV	185-900	0,982	0,98	0,641	0,616
17	3 / 3	128	SNV	1175-1335	0,975	0,965	0,905	0,731

Tabelle 22: PLS-Kalibriermodelle mit Eliminierung der Daten aus der Vorheizphase (Modell 2) und der Ausheilphase (Modell 3), mit Verkleinerung des spektralen Bereichs (Modell 4), mit Eliminierung von Ausreißern (Modell 5) und mit SNV-Transformation (Modell 6). Die Bewertung des Bestimmtheitsmaß (R²Y) und des Vorhersagemaß (Q²Y) anhand einer Datenteilung (Modelle 7,8). PLS-Kalibriermodelle mit MSC-Datenvorbehandlung (Modell 9), mit Bildung der ersten Ableitung (Modell 10), mit Bildung der Savitzky-Golay Ableitung (Modell 11), mit kombinierten Spektralfiltern (Modelle 12,13) und mit segmentierter Spektralbereichen (Modelle 14-17).

Modell Nummer	Versuch / Lauf (Kalibrierung)	Z	Normalisierung	Spektraler Bereich [cm ⁻¹]	$\mathbb{R}^2 Y$	Q^2Y	RMSECV	RMSEE
1	4 / 1	246	-	150-1890	0,442	0,44	5,025	5,048
2	4 / 1	232	-	150-1890	0,477	0,476	4,861	4,892
3	4 / 1	191	-	150-1890	0,452	0,45	3,187	3,212
4	4 / 1	191	-	150-1750	0,449	0,447	3,195	3,22
5	4 / 1	51	-	150-1750	0,983	0,981	0,393	0,38
6	4 / 1	51	SNV	150-1750	0,986	0,981	0,390	0,336
7	4 / 1	26	SNV	150-1750	0,991	0,979	0,414	0,294
8	4 / 1	25	SNV	150-1750	0,99	0,979	0,392	0,287
9	4 / 1	51	MSC	150-1750	0,986	0,981	0,391	0,336
10	4 / 1	51	Erste Ableitung	150-1750	0,989	0,943	0,693	0,301
11	4 / 1	51	Savitzky-Golay	150-1750	0,983	0,981	0,393	0,381
12	4 / 1	51	SNV+erste Ableitung	150-1750	0,996	0,973	0,46	0,181
13	4 / 1	51	SNV+zweite Ableitung	150-1750	0,998	0,926	0,752	0,143
14	4 / 1	51	SNV	530-655	0,982	0,979	0,41	0,392
15	4 / 1	51	SNV	804-984	0,964	0,944	0,669	0,549
16	4 / 1	51	SNV	185-900	0,984	0,981	0,39	0,361
17	4 / 1	51	SNV	1175-1335	0,981	0,956	0,593	0,402

Tabelle 23: PLS-Kalibriermodelle mit Eliminierung der Daten aus der Vorheizphase (Modell 2) und der Ausheilphase (Modell 3), mit Verkleinerung des spektralen Bereichs (Modell 4), mit Eliminierung von Ausreißern (Modell 5) und mit SNV-Transformation (Modell 6). Die Bewertung des Bestimmtheitsmaß (R²Y) und des Vorhersagemaß (Q²Y) anhand einer Datenteilung (Modelle 7,8). PLS-Kalibriermodelle mit MSC-Datenvorbehandlung (Modell 9), mit Bildung der ersten Ableitung (Modell 10), mit Bildung der Savitzky-Golay Ableitung (Modell 11), mit kombinierten Spektralfiltern (Modelle 12,13) und mit segmentierter Spektralbereichen (Modelle 14-17).

Modell Nummer	Versuch / Lauf (Kalibrierung)	Z	Normalisierung	Spektraler Bereich [cm ⁻¹]	$\mathbb{R}^2 Y$	Q^2Y	RMSECV	RMSEE
1	4 / 2	246	-	150-1890	0,782	0,781	4,063	4,082
2	4 / 2	231	-	150-1890	0,791	0,79	4,028	4,049
3	4 / 2	191	-	150-1890	0,825	0,824	2,417	2,433
4	4 / 2	191	-	150-1750	0,823	0,823	2,424	2,433
5	4 / 2	117	-	150-1750	0,965	0,965	0,867	0,873
6	4 / 2	117	SNV	150-1750	0,967	0,966	0,857	0,851
7	4 / 2	58	SNV	150-1750	0,968	0,965	0,855	0,836
8	4 / 2	59	SNV	150-1750	0,968	0,966	0,865	0,857
9	4 / 2	117	MSC	150-1750	0,967	0,966	0,856	0,848
10	4 / 2	117	Erste Ableitung	150-1750	0,971	0,962	0,901	0,798
11	4 / 2	117	Savitzky-Golay	150-1750	0,965	0,965	0,867	0,873
12	4 / 2	117	SNV+erste Ableitung	150-1750	0,971	0,966	0,851	0,795
13	4 / 2	117	SNV+zweite Ableitung	150-1750	0,979	0,964	0,876	0,678
14	4 / 2	117	SNV	530-655	0,965	0,963	0,881	0,877
15	4 / 2	117	SNV	804-984	0,96	0,957	0,955	0,931
16	4 / 2	117	SNV	185-900	0,966	0,965	0,858	0,859
17	4 / 2	117	SNV	1175-1335	0,967	0,954	0,994	0,847

Tabelle 24: PLS-Kalibriermodelle mit Eliminierung der Daten aus der Vorheizphase (Modell 2) und der Ausheilphase (Modell 3), mit Verkleinerung des spektralen Bereichs (Modell 4), mit Eliminierung von Ausreißern (Modell 5) und mit SNV-Transformation (Modell 6). Die Bewertung des Bestimmtheitsmaß (R²Y) und des Vorhersagemaß (Q²Y) anhand einer Datenteilung (Modelle 7,8). PLS-Kalibriermodelle mit MSC-Datenvorbehandlung (Modell 9), mit Bildung der ersten Ableitung (Modell 10), mit Bildung der Savitzky-Golay Ableitung (Modell 11), mit kombinierten Spektralfiltern (Modelle 12,13) und mit segmentierter Spektralbereichen (Modelle 14-17).

Modell Nummer	Versuch / Lauf (Kalibrierung)	Z	Normalisierung	Spektraler Bereich [cm ⁻¹]	$\mathbb{R}^2 Y$	Q^2Y	RMSECV	RMSEE
1	4 / 3	246	-	150-1890	0,772	0,771	4,011	4,019
2	4 / 3	232	-	150-1890	0,786	0,786	3,708	3,729
3	4 / 3	191	-	150-1890	0,952	0,951	0,926	0,927
4	4 / 3	191	-	150-1750	0,952	0,951	0,927	0,928
5	4 / 3	136	-	150-1750	0,946	0,945	0,765	0,767
6	4 / 3	136	SNV	150-1750	0,965	0,963	0,618	0,629
7	4 / 3	68	SNV	150-1750	0,964	0,959	0,663	0,636
8	4 / 3	68	SNV	150-1750	0,969	0,965	0,607	0,588
9	4 / 3	136	MSC	150-1750	0,94	0,936	0,827	0,811
10	4 / 3	136	Erste Ableitung	150-1750	0,957	0,951	0,722	0,68
11	4 / 3	136	Savitzky-Golay	150-1750	0,946	0,945	0,765	0,767
12	4 / 3	136	SNV+erste Ableitung	150-1750	0,968	0,954	0,703	0,589
13	4 / 3	136	SNV+zweite Ableitung	150-1750	0,975	0,935	0,834	0,522
14	4 / 3	136	SNV	530-655	0,917	0,914	0,959	0,95
15	4 / 3	136	SNV	804-984	0,949	0,946	0,754	0,747
16	4 / 3	136	SNV	185-900	0,956	0,954	0,700	0,695
17	4 / 3	136	SNV	1175-1335	0,941	0,931	0,859	0,804

Tabelle 25: PLS-Kalibriermodelle mit Eliminierung der Daten aus der Vorheizphase (Modell 2) und der Trocknungsphase (Modell 3), mit Verkleinerung des spektralen Bereichs (Modell 4), mit Eliminierung von Ausreißern (Modell 5) und mit SNV-Transformation (Modell 6). Die Bewertung des Bestimmtheitsmaß (R²Y) und des Vorhersagemaß (Q²Y) anhand einer Datenteilung (Modelle 7,8). PLS-Kalibriermodelle mit MSC-Datenvorbehandlung (Modell 9), mit Bildung der ersten Ableitung (Modell 10), mit Bildung der Savitzky-Golay Ableitung (Modell 11), mit kombinierten Spektralfiltern (Modelle 12,13) und mit segmentierter Spektralbereichen (Modelle 14,15).

Modell Nummer	Versuch / Lauf (Kalibrierung)	Z	Normalisierung	Spektraler Bereich [cm ⁻¹]	$\mathbb{R}^2 Y$	Q^2Y	RMSECV	RMSEE
1	1 / 1	159	-	150-1890	0,92	0,919	1,32	1,328
2	1 / 1	144	-	150-1890	0,948	0,948	1,029	1,039
3	1 / 1	135	-	150-1890	0,971	0,97	0,709	0,717
4	1 / 1	135	-	180-1630	0,973	0,973	0,679	0,687
5	1 / 1	82	-	180-1630	0,993	0,993	0,311	0,282
6	1 / 1	82	SNV	180-1630	0,996	0,992	0,301	0,225
7	1 / 1	41	SNV	180-1630	0,998	0,994	0,256	0,163
8	1 / 1	41	SNV	180-1630	0,999	0,992	0,302	0,125
9	1 / 1	82	MSC	180-1630	0,996	0,992	0,301	0,225
10	1 / 1	82	Erste Ableitung	180-1630	0,982	0,952	0,766	0,473
11	1 / 1	82	Savitzky-Golay	180-1630	0,993	0,993	0,311	0,282
12	1 / 1	82	SNV+erste Ableitung	180-1630	0,998	0,989	0,352	0,164
13	1 / 1	82	SNV+zweite Ableitung	180-1630	0,997	0,971	0,583	0,193
14	1 / 1	82	SNV	235-330	0,989	0,984	0,425	0,371
15	1 / 1	82	SNV	1050-1190	0,993	0,988	0,381	0,303

Tabelle 26: PLS-Kalibriermodelle mit Eliminierung der Daten aus der Vorheizphase (Modell 2) und der Trocknungsphase (Modell 3), mit Verkleinerung des spektralen Bereichs (Modell 4), mit Eliminierung von Ausreißern (Modell 5) und mit SNV-Transformation (Modell 6). Die Bewertung des Bestimmtheitsmaß (R²Y) und des Vorhersagemaß (Q²Y) anhand einer Datenteilung (Modelle 7,8). PLS-Kalibriermodelle mit MSC-Datenvorbehandlung (Modell 9), mit Bildung der ersten Ableitung (Modell 10), mit Bildung der Savitzky-Golay Ableitung (Modell 11), mit kombinierten Spektralfiltern (Modelle 12,13) und mit segmentierter Spektralbereichen (Modelle 14,15).

Modell Nummer	Versuch / Lauf (Kalibrierung)	Z	Normalisierung	Spektraler Bereich [cm ⁻¹]	$\mathbb{R}^2 Y$	Q^2Y	RMSECV	RMSEE
1	1 / 2	159	-	150-1890	0,754	0,752	3,054	3,095
2	1 / 2	145	-	150-1890	0,998	0,97	1,118	1,076
3	1 / 2	135	-	150-1890	0,972	0,972	1,155	0,967
4	1 / 2	135	-	180-1630	0,971	0,97	1,291	1,001
5	1 / 2	120	-	180-1630	0,99	0,986	0,836	0,547
6	1 / 2	120	SNV	180-1630	0,994	0,99	0,546	0,436
7	1 / 2	60	SNV	180-1630	0,995	0,988	0,597	0,395
8	1 / 2	60	SNV	180-1630	0,996	0,99	0,526	0,334
9	1 / 2	120	MSC	180-1630	0,993	0,989	0,562	0,447
10	1 / 2	120	Erste Ableitung	180-1630	0,983	0,973	0,896	0,707
11	1 / 2	120	Savitzky-Golay	180-1630	0,99	0,986	0,836	0,548
12	1 / 2	120	SNV+erste Ableitung	180-1630	0,995	0,985	0,651	0,397
13	1 / 2	120	SNV+zweite Ableitung	180-1630	0,994	0,977	0,821	0,406
14	1 / 2	120	SNV	235-330	0,987	0,985	0,647	0,610
15	1 / 2	120	SNV	1050-1190	0,990	0,987	0,606	0,544

Tabelle 27: PLS-Kalibriermodelle mit Eliminierung der Daten aus der Vorheizphase (Modell 2) und der Trocknungsphase (Modell 3), mit Verkleinerung des spektralen Bereichs (Modell 4), mit Eliminierung von Ausreißern (Modell 5) und mit SNV-Transformation (Modell 6). Die Bewertung des Bestimmtheitsmaß (R²Y) und des Vorhersagemaß (Q²Y) anhand einer Datenteilung (Modelle 7,8). PLS-Kalibriermodelle mit MSC-Datenvorbehandlung (Modell 9), mit Bildung der ersten Ableitung (Modell 10), mit Bildung der Savitzky-Golay Ableitung (Modell 11), mit kombinierten Spektralfiltern (Modelle 12,13) und mit segmentierter Spektralbereichen (Modelle 14,15).

Modell Nummer	Versuch / Lauf (Kalibrierung)	Z	Normalisierung	Spektraler Bereich [cm ⁻¹]	$\mathbb{R}^2 Y$	Q^2Y	RMSECV	RMSEE
1	1 / 3	159	-	150-1890	0,956	0,956	1,323	1,346
2	1 / 3	144	-	150-1890	0,962	0,959	2,024	1,212
3	1 / 3	135	-	150-1890	0,967	0,962	1,35	1,056
4	1 / 3	135	-	180-1630	0,967	0,965	1,274	1,069
5	1 / 3	94	-	180-1630	0,989	0,989	0,496	0,456
6	1 / 3	94	SNV	180-1630	0,997	0,993	0,351	0,242
7	1 / 3	47	SNV	180-1630	0,999	0,994	0,335	0,151
8	1 / 3	47	SNV	180-1630	0,998	0,993	0,358	0,183
9	1 / 3	94	MSC	180-1630	0,997	0,994	0,351	0,240
10	1 / 3	95	Erste Ableitung	180-1630	0,982	0,977	0,592	0,687
11	1 / 3	95	Savitzky-Golay	180-1630	0,99	0,989	0,48	0,455
12	1 / 3	95	SNV+erste Ableitung	180-1630	0,999	0,993	0,380	0,171
13	1 / 3	95	SNV+zweite Ableitung	180-1630	0,998	0,985	0,523	0,202
14	1 / 3	95	SNV	235-330	0,991	0,989	0,454	0,409
15	1 / 3	95	SNV	1050-1190	0,994	0,990	0,449	0,348

Anhang 101

7.4 Einfluss der Variablen

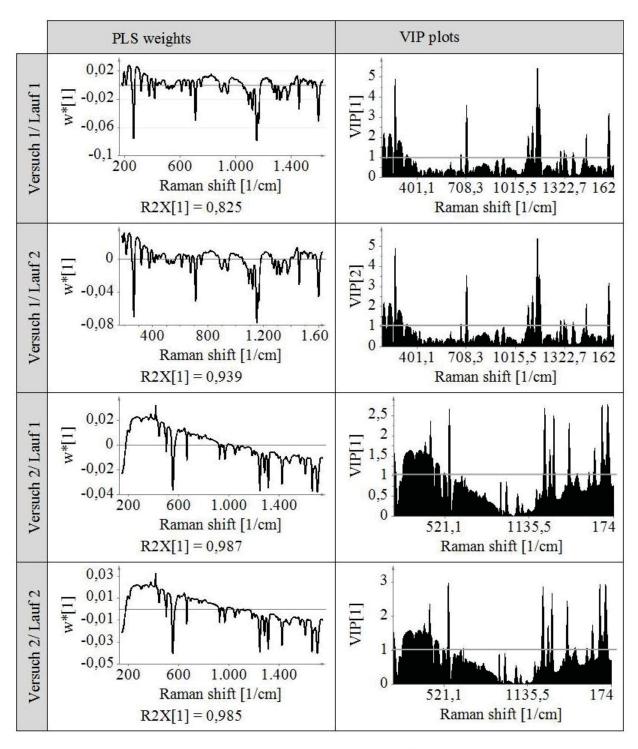


Abbildung 59: PLS-Wichtungsvektoren mit der erklärten Varianz für die erste Hauptkomponente (R2X[1]) (links) und VIP-Grafiken für die erste Hauptkomponente (rechts) für Versuch 1 (Läufe 1,2) und Versuch 2 (Läufe 1,2).

102 Anhang

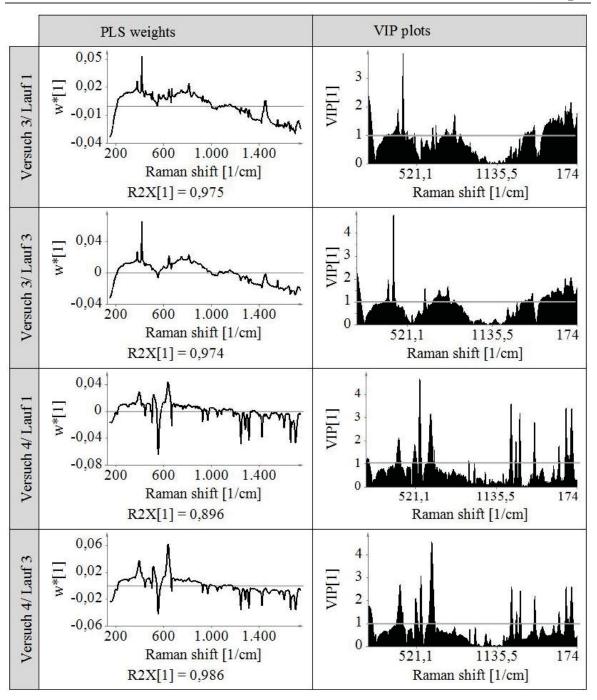


Abbildung 60: PLS-Wichtungsvektoren mit der erklärten Varianz für die erste Hauptkomponente (R2X[1]) (links) und VIP-Grafiken für die erste Hauptkomponente (rechts) für Versuch 3 (Läufe 1,3) und Versuch 4 (Läufe 1,3).

8 Literaturverzeichnis

1. Kleinebudde, P. (1997). Pharmazeutische Pellets durch extrudieren/sphäronisieren. Habilitationsschrift. Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie, Christian-Albrecht-Universität, Kiel.

- 2. Kleinebudde, P. (2003). *Pharmazeutische Pellets-Herstellung, Eigenschaften und Anwendung*. Düsseldorf: Jahrbuch der Heinrich-Heine-Universität: 161-174.
- 3. Knop, K. (1994). Füllgüter in Hartgelatinekapseln. Pharmazie in unserer Zeit, 23(4): 226-229.
- 4. Clarke, G. (1995). Comparative gastrointestinal transit of pellet systems of varying density. International Journal of Pharmaceutics, 114(1): 1-11.
- 5. Williams, N.T. (2008). Medication administration through enteral feeding tubes. American Journal of Health-system Pharmacy, 65(24): 2347-2357.
- 6. Bodmeier, R. (1997). *Tableting of coated pellets*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 43(1): 1-8.
- 7. Ozturk, A., Ozturk, S.S., Palsson, B., Wheatley, T. und Dressman, J.B. (1990). Mechanism of release from pellets coated with an ethylcellulose-based film. Journal of Controlled Release, 14(3): 203-213.
- 8. Lippold, B.C. und Gunder, B.H. (1999). Drug release from diffusion pellets coated with the aqueous ethyl cellulose dispersion aquacoat[®] ECD-30 and 20% dibutyl sebacate as plasticizer: partition mechanism and pore diffusion. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 47(1): 27-32.
- 9. Kibria, M.A., Roni, M.S., Absar, R.-u. und Jalil (2008). Effect of plasticizer on release kinetics of diclofenac sodium pellets coated with Eudragit RS 30 D. AAPS PharmSciTech, 9(4): 1240-1246.
- 10. Kucera, S.A., Stimpel, N.H., Shah, A.W., Malick, M.H., Infeld, J.W. und McGinity (2008). *Influence of fumed silicon dioxide on the stabilization of*

Eudragit® RS/RL 30 D film-coated theophylline pellets. Pharmaceutical Development and Technology, 13(3): 245-253.

- 11. Chang, R.-K., Price, C. und Hsiao (1989). Preparation and preliminary evaluation of Eudragit RL and RS pseudolatices for controlled drug release.

 Drug Development and Industrial Pharmacy, 15(3): 361-372.
- 12. Cech, T. und Mittwollen, J.-P. (2011). Coating mit Kollicoat[®]. Easy Coating: Springer. 135-151.
- 13. FDA Food and Drug Administration (2004). Guidance for industry PAT A framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing, and quality assurance.
- 14. Straßberger, F. und Diller, M. (2009). Process Analytical Technology (PAT) im behordlichen Umfeld. Die Pharmazeutische Industrie, 71(9): 1540.
- 15. Hinz, D. (2006). Process analytical technologies in the pharmaceutical industry: the FDA's PAT initiative. Analytical and Bioanalytical Chemistry, 384(5): 1036-1042.
- 16. Wirges, M., Funke, A., Serno, P., Knop, K. und Kleinebudde, P. (2013). Development and in-line validation of a Process Analytical Technology to facilitate the scale up of coating processes. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 78: 57-64.
- 17. Bakeev, K.A. (2010). Process analytical technology: spectroscopic tools and implementation strategies for the chemical and pharmaceutical industries. John Wiley & Sons., New York, USA
- 18. Ho, L., Ho, Y., Cuppok, S., Muschert, K., Gordon, M., Pepper, Y., Shen, F., Siepmann, J., Siepmann, P., Taday, T. und Rades (2009). Effects of film coating thickness and drug layer uniformity on in vitro drug release from sustained-release coated pellets: A case study using terahertz pulsed imaging. International Journal of Pharmaceutics, 382(1): 151-159.

19. Haddish Berhane, N., Haddish Berhane, S., Jeong, K., Haghighi, K. und Park (2006). *Modeling film-coat non-uniformity in polymer coated pellets: A stochastic approach*. International Journal of Pharmaceutics, 323(1): 64-71.

- 20. Priese, F. und Wolf, B. (2013). Development of high drug loaded pellets by Design of Experiment and population balance model calculation. Powder Technology, 241: 149-157.
- 21. Heinicke, G. und Schwartz, J.B. (2006). Assessment of dynamic image analysis as a surrogate dissolution test for a coated multiparticulate product. Pharmaceutical Development and Technology, 11(4): 403-408.
- 22. Heinicke, G. und Schwartz, J.B. (2004). Particle size distributions of inert spheres and pelletized pharmaceutical products by image analysis. Pharmaceutical Development and Technology, 9(4): 359-367.
- 23. Heinicke, G., Matthews, F. und Schwartz, J.B. (2005). The effects of substrate size, surface area, and density on coat thickness of multiparticulate dosage forms. Pharmaceutical Development and Technology, 10(1): 85-96.
- 24. Markl, D., Zettl, M., Hannesschläger, G., Sacher, S., Leitner, M., Buchsbaum, A. und Khinast, J.G. (2015). Calibration-free in-line monitoring of pellet coating processes via optical coherence tomography. Chemical Engineering Science, 125: 200-208.
- 25. Oman Kadunc, N., Šibanc, R., Dreu, R., Likar, B. und Tomaževič, D. (2014). *In-line monitoring of pellet coating thickness growth by means of visual imaging*. International Journal of Pharmaceutics, 470(1–2): 8-14.
- 26. Kessler, W. (2007). Multivariate Datenanalyse: für die Pharma, Bio-und Prozessanalytik. Weinheim: John Wiley & Sons. New York, USA
- 27. Vassou, D., Gionis, V. und Chryssikos, G.D. (2005). Glassy drugs: a Raman investigation of binary dihydropyridine systems. Physics and Chemistry of Glasses-European Journal of Glass Science and Technology Part B, 46(2): 144-147.

28. Ekins, S. und Sasic, S. (2008). *Pharmaceutical applications of Raman spectroscopy*. John Wiley & Sons.

- 29. Lewis, I.R. und Griffiths, P.R. (1996). Raman spectrometry with fiber-optic sampling. Applied Spectroscopy, 50(10): 12A-30A.
- 30. Rantanen, J., Wikström, H., Rhea, F.E. und Taylor, L.S. (2005). *Improved understanding of factors contributing to quantification of anhydrate/hydrate powder mixtures*. Applied Spectroscopy, 59(7): 942-951.
- 31. Mendez, A.S.L., de Carli, G. und Garcia, C.V. (2010). Evaluation of powder mixing operation during batch production: Application to operational qualification procedure in the pharmaceutical industry. Powder Technology, 198(2): 310-313.
- 32. Hausman, D., Hausman, R.T., Cambron, A. und Sakr (2005). Application of Raman spectroscopy for on-line monitoring of low dose blend uniformity. International Journal of Pharmaceutics, 298(1): 80-90.
- 33. De Beer, T.R.M., Bodson, C., Dejaegher, B., Walczak, B., Vercruysse, P., Burggraeve, A., Lemos, A., Delattre, L., Vander Heyden, Y., Remon, J.P., Vervaet, C. und Baeyens, W.R.G. (2008). 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(3): 772-779.
- 34. De Beer, T.R.M., Baeyens, W.R.G., Ouyang, J., Vervaet, C. und Remon, J.P. (2006). 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(10): 1137.
- 35. Wikström, H., Marsac, P.J. und Taylor, L.S. (2005). *In-line monitoring of hydrate formation during wet granulation using Raman spectroscopy*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 94(1): 209-219.

36. Wikström, H., Carroll, W. und Taylor, L.S. (2008). Manipulating theophylline monohydrate formation during high-shear wet granulation through improved understanding of the role of pharmaceutical excipients. Pharmaceutical Research, 25(4): 923-935.

- 37. Walker, G.M., Bell, S.E.J., Greene, K., Jones, D.S. und Andrews, G.P. (2009). Characterisation of fluidised bed granulation processes using in-situ Raman spectroscopy. Chemical Engineering Science, 64(1): 91-98.
- 38. Walker, G., Bell, S.E.J., Vann, M., Jones, D.S. und Andrews, G. (2007). Fluidised bed characterisation using Raman spectroscopy: Applications to pharmaceutical processing. Chemical Engineering Science, 62(14): 3832-3838.
- 39. Kogermann, K., Aaltonen, J., Strachan, C.J., Pöllänen, K., Heinämäki, J., Yliruusi, J. und Rantanen, J. (2008). Establishing quantitative in-line analysis of multiple solid-state transformations during dehydration. Journal of Pharmaceutical Sciences, 97(11): 4983-4999.
- 40. Aaltonen, J., Gordon, K.C., Strachan, C.J. und Rades, T. (2008). Perspectives in the use of spectroscopy to characterise pharmaceutical solids. International Journal of Pharmaceutics, 364(2): 159-169.
- 41. Romero-Torres, S., Wikström, H., Grant, E.R. und Taylor, L.S. (2007). Monitoring of mannitol phase behavior during freeze-drying using non-invasive Raman spectroscopy. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, 61(2): 131-145.
- 42. De Beer, T.R.M., Wiggenhorn, M., Veillon, R., Debacq, C., Mayeresse, Y., Moreau, B., Burggraeve, A., Quinten, T., Friess, W., Winter, G., Vervaet, C., Remon, J.P. und Baeyens, W.R.G. (2009). *Importance of using complementary process analyzers for the process monitoring, analysis, and understanding of freeze drying*. Analytical Chemistry, 81(18): 7639-7649.
- 43. De Beer, T.R.M., Vercruysse, P., Burggraeve, A., Quinten, T., Ouyang, J., Zhang, X., Vervaet, C., Remon, J.P. und Baeyens, W.R.G. (2009). *In-line and real-time process monitoring of a freeze drying process using Raman and NIR spectroscopy as complementary process analytical technology (PAT) tools.* Journal of Pharmaceutical Sciences, 98(9): 3430-3446.

44. De Beer, T.R.M., Allesø, M., Goethals, F., Coppens, A., Vader Heyden, Y., Lopez de Diego, H., Rantanen, J., Verpoort, F., Vervaet, C., Remon, J.P. und Baeyens, W.R.G. (2007). Implementation of a Process Analytical Technology system in a freeze-drying process using Raman spectroscopy for in-line process monitoring. Analytical Chemistry, 79(21): 7992-8003.

- 45. Sandler, N., Rantanen, J., Heinämäki, J., Römer, M., Marola, M. und Yliruusi, J. (2005). *Pellet manufacturing by extrusion-spheronization using process analytical technology*. AAPS PharmSciTech, 6(2): E174-E183.
- 46. Saerens, L., Dierickx, L., Lenain, B., Vervaet, C., Remon, J.P. und De Beer, T. (2011). Raman spectroscopy for the in-line polymer-drug quantification and solid state characterization during a pharmaceutical hot-melt extrusion process. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 77(1): 158-163.
- 47. Aizu, Y. und Asakura, T. (1987). Principles and development of spatial filtering velocimetry. Applied Physics B: Photophysics and Laser Chemistry, 43(4): 209-224.
- 48. Petrak, D. (2002). Simultaneous measurement of particle size and particle velocity by the spatial filtering technique. Particle & Particle Systems Characterization, 19(6): 391-400.
- 49. Li, M., Li, D. und Wilkinson, D. (2005). Determination of non-spherical particle size distribution from chord length measurements. Part 1: Theoretical analysis. Chemical Engineering Science, 60(12): 3251-3265.
- 50. Fischer, C., Peglow, M. und Tsotsas, E. (2011). Restoration of particle size distributions from fiber-optical in-line measurements in fluidized bed processes. Chemical Engineering Science, 66(12): 2842-2852.
- 51. Wirges, M., Müller, J., Kása, P., Regdon, G., Pintye Hódi, K., Knop, K. und Kleinebudde, P. (2011). From mini to micro scale feasibility of Raman spectroscopy as a Process Analytical Tool (PAT). Pharmaceutics, 3(4): 723-730.

52. Romero Torres, S., Pérez Ramos, J., Morris, K. und Grant, E. (2006). Raman spectroscopy for tablet coating thickness quantification and coating characterization in the presence of strong fluorescent interference. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 41(3): 811-819.

- 53. Romero Torres, S., Pérez Ramos, J., Morris, K. und Grant, E. (2005). Raman spectroscopic measurement of tablet-to-tablet coating variability. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 38(2): 270-274.
- 54. Müller, J., Knop, K., Thies, J., Uerpmann, C. und Kleinebudde, P. (2010). Feasibility of Raman spectroscopy as PAT tool in active coating. Drug Development and Industrial Pharmacy, 36(2): 234-243.
- 55. Kauffman, J., Dellibovi, M. und Cunningham, C. (2007). Raman spectroscopy of coated pharmaceutical tablets and physical models for multivariate calibration to tablet coating thickness. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 43(1): 39-48.
- 56. El Hagrasy, A., Chang, S.-Y., Desai, D. und Kiang, S. (2006). 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(1): 37-42.
- 57. Cahyadi, C., Karande, A.D., Chan, L.W. und Heng, P.W.S. (2010). Comparative study of non-destructive methods to quantify thickness of tablet coatings. International Journal of Pharmaceutics, 398(1-2): 39-49.
- 58. Wirges, M., Funke, A., Serno, P., Knop, K. und Kleinebudde, P. (2013). Monitoring of an active coating process for two-layer tablets-model development strategies. Journal of Pharmaceutical Sciences, 102(2): 556-564.
- 59. Müller, J., Brock, D., Knop, K., Zeitler, A.J. und Kleinebudde, P. (2012). Prediction of dissolution time and coating thickness of sustained release formulations using Raman spectroscopy and terahertz pulsed imaging. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 80(3): 690-697.
- 60. Bogomolov, A., Engler, M., Melichar, M. und Wigmore, A. (2010). *In-line analysis of a fluid bed pellet coating process using a combination of near*

infrared and Raman spectroscopy. Journal of Chemometrics, 24(7-8): 544-557.

- 61. Knop, K. und Kleinebudde, P. (2013). *PAT-tools for process control in pharmaceutical film coating applications*. International Journal of Pharmaceutics, 457(2): 527-536.
- 62. Silva, A.F.T., Silva, A., Burggraeve, Q., Denon, P., Van der Meeren, N., Sandler, T., Van den Kerkhof, M., Hellings, C., Vervaet, J., Remon, J., Lopes, T. und De Beer, T.R.M. (2013). Particle sizing measurements in pharmaceutical applications: Comparison of in-process methods versus off-line methods. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 85(3): 1006-1018.
- 63. Markl, D., Zettl, M., Hannesschläger, G., Sacher, S., Leitner, M., Buchsbaum, A. und Khinast, J.G. Calibration-free in-line monitoring of pellet coating processes via optical coherence tomography. Chemical Engineering Science, (0).
- 64. Schmidt-Lehr, S., Moritz, H.U. und Jürgens, K.C. (2007). Online-control of the particle size during fluid-bed granulation/evaluation of a novel laser probe for a better control of particle size in fluid-bed granulation. Pharmaceutical Industy, 69(4): 478-484.
- 65. Närvänen, T., Lipsanen, T., Antikainen, O., Räikkönen, H. und Yliruusi, J. (2008). Controlling granule size by granulation liquid feed pulsing. International Journal of Pharmaceutics, 357(1-2): 132-138.
- 66. Lipsanen, T., Närvänen, T., Räikkönen, H., Antikainen, O. und Yliruusi, J. (2008). Particle size, moisture, and fluidization variations described by indirect in-line physical measurements of fluid bed granulation. AAPS PharmSciTech, 9(4): 1070-1077.
- 67. Huang, J., Goolcharran, C., Utz, J., Hernandez-Abad, P., Ghosh, K. und Nagi, A. (2010). A PAT approach to enhance process understanding of fluid bed granulation using in-line particle size characterization and multivariate analysis. Journal of Pharmaceutical Innovation, 5(1-2): 58-68.

68. Ehlers, H., Liu, A., Räikkönen, H., Hatara, J., Antikainen, O., Airaksinen, S., Heinämäki, J., Lou, H. und Yliruusi, J. (2009). *Granule size control and targeting in pulsed spray fluid bed granulation*. International Journal of Pharmaceutics, 377(1-2): 9-15.

- 69. Burggraeve, A., Van den Kerkhof, T., Hellings, M., Remon, J.P., Vervaet, C. und De Beer, T. (2011). Batch statistical process control of a fluid bed granulation process using in-line spatial filter velocimetry and product temperature measurements. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 42(5): 584-592.
- 70. Burggraeve, A., Van Den Kerkhof, T., Hellings, M., Remon, J.P., Vervaet, C. und De Beer, T. (2010). Evaluation of in-line spatial filter velocimetry as PAT monitoring tool for particle growth during fluid bed granulation. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 76(1): 138-146.
- 71. Plitzko, M.D., Dietrich, S. (2010). Optimale Prozessführung im Wurster-Coating. CAV Chemie, Anlagen + Verfahren, 5: 16-18.
- 72. Hudovornik, G., Korasa, K. und Vrečer, F. (2015). A study on the applicability of in-line measurements in the monitoring of the pellet coating process. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 75: 160-168.
- 73. Müller, J., Knop, K., Wirges, M. und Kleinebudde, P. (2010). Validation of Raman spectroscopic procedures in agreement with ICH guideline Q2 with considering the transfer to real time monitoring of an active coating process.

 Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 53(4): 884-894.
- 74. Folttmann, F., Knop, K., Kleinebudde, P. und Pein, M. (2014). *In-line spatial filtering velocimetry for particle size and film thickness determination in fluidized-bed pellet coating processes*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 88(3): 931-938.
- 75. Eriksson, L., Johansson, E., Kettaneh-Wold, N., Trygg, J., Wikström, C. und Wold, S. (2006). *Multi-and Megavariate Data Analysis Part I: Basic Principles and Applications: Umetrics*. Umea, Sweden.

76. Conzen, J.-P. (2001). Multivariate Kalibration - Ein praktischer Leitfaden zur Methodenentwicklung in der quantitativen Analytik. Bruker Optik, Ettlingen, Deutschland.

77. Savitzky, A. und Golay, M. (1964). Smoothing and differentiation of data by