



Integration eines Coaters mit in-line Raman Spektroskopie in eine kontinuierliche Tablettenproduktion

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

Shirin Barimani

aus Essen

Düsseldorf, April 2018

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

Berichterstatter:

1. Prof. Dr. Peter Kleinebudde
2. Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz

Tag der mündlichen Prüfung: 30.05.2018

Meinen Eltern, Arman Jan und Cyrus Jan.

WE KEEP MOVING FORWARD, OPENING NEW DOORS, AND DOING NEW THINGS,
BECAUSE WE'RE CURIOUS AND CURIOSITY KEEPS LEADING US DOWN NEW PATHS.

<<W.D.>>

Publikationen

Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht.

Veröffentlichte Manuskripte:

S. Barimani, R. Šibanc, P. Kleinebudde (2018). *Optimization of a semi-batch tablet coating process for a continuous manufacturing line by design of experiments*. International Journal of Pharmaceutics, 539 (1-2): 95-103.

- Eigenanteil: 60 %
- Erklärung zum Eigenanteil: SB hat die praktischen Versuche durchgeführt. Sie war an der Konzeption der Studie sowie der Datenauswertung beteiligt und hat das Manuskript selbstständig verfasst. RS hat die Bildanalyse durchgeführt und die Abbildungen 2, 4 und 5 erstellt. PK war an der Konzeption der Studie beteiligt, hat die Arbeit betreut und das Manuskript korrigiert.

S. Barimani, P. Kleinebudde (2018). *Monitoring of tablet coating processes with colored coatings*. Talanta, 178: 386-397.

- Eigenanteil: 70 %
- Erklärung zum Eigenanteil: SB hat die praktischen Versuche durchgeführt. Sie war an der Konzeption der Studie beteiligt, hat die Datenanalyse durchgeführt und das Manuskript selbstständig verfasst. PK war an der Konzeption der Studie beteiligt, hat die Arbeit betreut und das Manuskript korrigiert.

S. Barimani, P. Kleinebudde (2017). *Evaluation of in-line Raman data for end-point determination of a coating process: Comparison of Science-Based Calibration, PLS-regression and univariate data analysis*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 119: 28-35.

- Eigenanteil: 70 %
- Erklärung zum Eigenanteil: SB hat die praktischen Versuche durchgeführt. Sie war an der Konzeption der Studie beteiligt, hat die Datenanalyse durchgeführt und das Manuskript selbstständig verfasst. PK war an der Konzeption der Studie beteiligt, hat die Arbeit betreut und das Manuskript korrigiert.

Vorträge:

S. Barimani, P. Kleinebudde (2017): *Comparison of Science-Based Calibration (SBC) and PLS for colored coating thickness determination using in-line Raman spectroscopy*. 2nd European Conference on Pharmaceutics, Krakau, Polen.

S. Barimani, P. Kleinebudde (2016): *Comparison of Science-Based Calibration and PLS for colored coating thickness determination using Raman spectroscopy*. 10th Annual PSSRC Symposium, Kopenhagen, Dänemark.

S. Barimani, P. Kleinebudde (2016): *Comparison of Science-Based Calibration and PLS for coating thickness determination using Raman spectroscopy*. 10th PBP World Meeting, Glasgow, Vereinigtes Königreich.

S. Barimani, P. Kleinebudde (2015): *Titaniumdioxide as a marker for coating thickness determination using Raman spectroscopy*. 9th Annual PSSRC Symposium, Gent, Belgien.

Posterbeiträge:

R. Meier, S. Barimani, P. Kleinebudde (2017): *Long term stability of a continuous tablet coating process after continuous direct compression*. Poster, AAPS Annual Meeting and Exposition, San Diego, Vereinigte Staaten von Amerika.

S. Barimani, R. Meier, H. Rehbaum, P. Kleinebudde (2017): *Continuous Manufacturing: Monitoring of tablet coating process using Raman spectroscopy*. Poster, 8th International Granulation Workshop, Sheffield, Vereinigtes Königreich.

S. Barimani, P. Kleinebudde (2017): *Comparison of PLS and SBC for endpoint determination of a white and colored coating process*. Poster, 2nd European Conference on Pharmaceutics, Krakau, Polen.

Inhaltsverzeichnis

Publikationen	I
Abkürzungsverzeichnis.....	VII
1 Einleitung.....	1
1.1 Kontinuierliche Produktion.....	1
1.2 Quality-by-Design Konzept.....	2
1.3 Überziehen von Tabletten.....	2
1.3.1 Gründe für das Überziehen von Tabletten.....	2
1.3.2 Kritische Qualitätsattribute von Beschichtungsprozessen.....	3
1.3.3 Farbanalysemethoden für farbige Überzüge.....	4
1.3.4 Geräte zum Überziehen fester Arzneiformen	5
1.3.5 Beschichtungsprozesse am Ende kontinuierlicher Fertigungslinien	5
1.4 Prozessanalytische Technologien (PAT).....	6
1.4.1 Einleitung und Definition von PAT.....	6
1.4.2 Raman-Spektroskopie	7
1.4.2.1 Grundlagen der Raman-Spektroskopie.....	7
1.4.2.2 Einsatz von Titandioxid in der Raman-Spektroskopie	8
1.4.2.3 Einfluss der Fluoreszenz auf die Raman-Spektroskopie	8
1.4.2.4 Raman-Spektroskopie als in-line PAT-Werkzeug.....	9
1.5 Chemometrie und Datenanalyse	10
1.5.1 Gegenstand der Chemometrie.....	10
1.5.2 Statistische Versuchsplanung	10
1.5.3 Regressionsanalyse	10
1.5.4 Datengewinnung und Vorgehen bei der Datenanalyse.....	10
1.5.5 Datenaufbereitung.....	11
1.5.5.1 Ausreißeranalyse.....	11
1.5.5.2 Vorbehandlung der Spektren	11
1.5.5.3 Auswahl eines zu untersuchenden spektralen Bereiches.....	12
1.5.6 Modellierung.....	13
1.5.6.1 Kalibrierung, Validierung, Vorhersage	13
1.5.6.2 Gütemaße	13
1.6 Methoden zur Datenanalyse.....	14
1.6.1 Univariate Datenanalyse (UVDA).....	14
1.6.2 Methoden zur multivariaten Datenanalyse (MVDA)	14
1.6.2.1 Definition der MVDA.....	14
1.6.2.2 Hauptkomponentenanalyse.....	15
1.6.2.3 Projektion auf latente Strukturen-(PLS-)Regression	16
1.6.2.4 Multivariate Kurvenauflösung.....	17

1.6.2.5	Wissensbasierte Kalibrierung.....	18
1.6.2.6	Auswahl der Datenanalysemethode	20
2	Ziele der Arbeit.....	21
3	Ergebnisse und Diskussion.....	23
3.1	Eignung der SBC-Methode zur Auswertung von Raman-Spektren.....	23
3.1.1	Einleitung und Datenübersicht	23
3.1.2	Datenaufbereitung	24
3.1.2.1	Ausreißeranalyse	24
3.1.2.2	Datenvorbehandlung und Auswahl eines spektralen Bereiches.....	26
3.1.3	Kalibrierung und Validierung	29
3.1.4	Vorhersage	33
3.1.5	Zusammenfassung	37
3.2	Klare, pigmentfreie Filmüberzüge	38
3.2.1	Einleitung und Datenübersicht	38
3.2.2	Datenaufbereitung	38
3.2.3	Kalibrierung und Validierung	39
3.2.4	Vorhersage	41
3.2.5	Zusammenfassung	42
3.3	Weißer, TiO ₂ -haltige Überzüge	43
3.3.1	Einleitung und Datenübersicht	43
3.3.2	Datenaufbereitung	43
3.3.3	Kalibrierung und Validierung	44
3.3.4	Vorhersage	46
3.3.5	Zusammenfassung	48
3.4	Farbige Filmüberzüge	49
3.4.1	Einleitung und Datenübersicht	49
3.4.2	Auswahl der Kernmaterialien.....	49
3.4.3	Fluoreszenz und Auswahl der Überzugsmaterialien.....	50
3.4.4	Datenaufbereitung	54
3.4.5	Kalibrierung und Validierung	59
3.4.6	Vorhersage	67
3.4.7	Einfluss der Dichte und des Feststoffanteils	71
3.4.8	Zusammenfassung	73
3.5	Schichtdickenbestimmung mittels UV-Vis-Spektroskopie.....	74
3.5.1	Einleitung und Datenübersicht	74
3.5.2	Versuchsaufbau	74
3.5.3	Messung und Auswertung.....	75
3.5.4	Zusammenfassung	81
3.6	KOCO 25 Optimierung	82
3.6.1	Einleitung, statistische Versuchsplanung und Datenübersicht.....	82

3.6.2	Modellierung der Raman-Spektren.....	82
3.6.2.1	Datenaufbereitung.....	82
3.6.2.2	Kalibrierung und Validierung.....	84
3.6.2.3	Einflussfaktoren der Vorhersage	84
3.6.2.4	Raman-Modellqualität und Vorhersage.....	85
3.6.3	Ergebnisse Bildanalyse	88
3.6.3.1	Einleitung und Datenübersicht.....	88
3.6.3.2	Modellqualität der Bildanalyse.....	89
3.6.3.3	Bildanalytische Ergebnisse des statistischen Versuchsplans.....	90
3.6.4	Zusammenfassung	93
3.7	KOCO 25 Conti Versuch.....	95
3.7.1	Einleitung und Datenübersicht.....	95
3.7.2	Kontinuierliche Direkttablettierung.....	95
3.7.3	Datenaufbereitung.....	97
3.7.4	Kalibrierung und Validierung.....	98
3.7.5	Vorhersage	98
3.7.6	Bildanalytische 100 %-Endkontrolle.....	100
3.7.7	Zusammenfassung	105
4	Zusammenfassung.....	107
5	Summary.....	111
6	Experimenteller Teil	113
6.1	Materialien	113
6.1.1	Tablettenmaterialien	113
6.1.2	Tabletteneigenschaften	114
6.1.3	Überzugsmaterialien	114
6.2	Herstellungsmethoden	116
6.2.1	Tablettenherstellung.....	116
6.2.2	Herstellung der Überzugzubereitungen.....	118
6.2.3	Tablettenbeschichtung	119
6.2.4	Herstellung der Filmzubereitungen (<i>solvent casting</i> -Methode)	123
6.3	Analytische Methoden	123
6.3.1	Raman-Spektroskopie.....	123
6.3.2	Berechnung der theoretischen Ziel-Schichtdicken	124
6.3.3	Helium-Pyknometrie.....	125
6.3.4	Fluoreszenzmessungen	125
6.3.5	UV-Vis-Messungen	125
6.3.6	Bildanalyse mittels Computerscanner	126
6.3.7	Bildanalyse mittels SPINE Maschine	127
6.4	Datenanalyse.....	129
6.4.1	Datenaufbereitungsmethode	129

Inhaltsverzeichnis

6.4.1.1	Ausreißeranalyse	129
6.4.2	Datenvorbehandlungsmethoden	129
6.4.2.1	Mittenzentrierung	129
6.4.2.2	Standardisierung.....	129
6.4.3	Methoden zur Modellerstellung	130
6.4.3.1	Univariate Datenanalyse	130
6.4.3.2	Hauptkomponentenanalyse (PCA).....	130
6.4.3.3	Projektion auf latente Strukturen-Regression (PLSR)	130
6.4.3.4	Multivariate Kurvenauflösung-(MCR-)ALS.....	130
6.4.3.5	Wissensbasierte Kalibrierung (SBC)	130
6.4.4	Gütemaße	133
6.4.4.1	Bestimmtheitsmaß und Vorhersagemaß.....	133
6.4.4.2	RMSE.....	134
6.4.5	Statistische Versuchsplanung	134
7	Anhang	137
8	Literaturverzeichnis.....	141
9	Danksagung	151
10	Erklärung	153

Abkürzungsverzeichnis

A _{Anteil}	Anteil der Ausreißer
ALS.....	Alternating Least Squares
AP.....	Arbeitspunkt
AU.....	Arbitrary Unit
Bel.....	Beladung der Coatertrommel
bzw.....	beziehungsweise
CCF.....	Central Composite on Face
CPE.....	Coating Prozess Effizienz
CU.....	Coating Uniformity
CV.....	Kreuzvalidierung
DModX.....	Distance to Model
DoE.....	Design of Experiment
engl.....	englisch
FDA.....	Food and Drug Administration
g.....	Gramm
h.....	Stunde
HHU.....	Heinrich-Heine-Universität
HPMC.....	Hydroxypropylmethylcellulose
hue.....	Farbton
ICH.....	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
kg.....	Kilogramm
LV.....	Latente Variablen
m.....	Meter
MCC.....	Mikrokristalline Cellulose
MCR.....	Multivariate Kurvenauflösung
MSS.....	model sum of squares
MVDA.....	Multivariate Datenanalyse
n. b.....	nicht bekannt
n _A	absolute Anzahl der Ausreißer
NIR.....	Nahinfrarot
p.....	Faktorladung
Pa.....	Pascal
PAT.....	Prozessanalytische Technologien
PCA.....	Hauptkomponentenanalyse
PEG.....	Polyethylenglycol
PGV.....	Partikelgrößenverteilung
P ^h AT.....	Pharmaceutical Area Testing
PLSR.....	Projektion auf latente Strukturen-Regression
PRESS.....	predictive sum of squares
PVA.....	Polyvinylalkohol
Q ²	Vorhersagemaß
QbD.....	Quality-by-Design
R ²	Bestimmtheitsmaß
RP.....	Reproduzierbarkeit
RSS.....	residual sum of squares
s.....	Sekunde

Inhaltsverzeichnis

saturation	Farbsättigung
SBC	Wissensbasierte Kalibrierung
Spr	Sprührate der Suspension
TiO ₂	Titandioxid
TSS	total sum of squares
u	Faktorwert
Umd	Umdrehungsgeschwindigkeit der Coatertrommel
UpM	Umdrehungen pro Minute
usw	und so weiter
UV	Ultraviolett
UVDA	Univariate Datenanalyse
V	Variationskoeffizient
value	Hellwert
z. B.	zum Beispiel

1 Einleitung

1.1 Kontinuierliche Produktion

In der pharmazeutischen Industrie erfolgt die Herstellung der meisten Arzneiformen traditionellerweise im Chargenbetrieb. Dabei ist die kontinuierliche Produktion (engl.: *Continuous Manufacturing*) in verschiedenen anderen Industriezweigen, wie zum Beispiel der Petrochemie [1] oder der Lebensmittelindustrie [2], ein bereits etabliertes Herstellungsverfahren.

Derzeit gibt es seitens der pharmazeutischen Industrie das Bestreben, die Produktionswege fester, oraler Arzneiformen vom Chargenbetrieb auf kontinuierliche Produktion umzustellen. Dies wird im Besonderen von der US-amerikanischen Behörde für Lebensmittel- und Arzneimittelsicherheit (Food and Drug Administration, FDA) gefördert [3]. Im Jahr 2012 informierte die FDA die Öffentlichkeit über ihre Ansicht bezüglich kontinuierlicher Herstellungsverfahren und veröffentlichte das Dokument “FDA Perspective on Continuous Manufacturing” [4]. Hierin werden Produktionsprozesse je nach Betriebsart wie folgt kategorisiert:

- Chargenproduktion,
- Semi-Chargenproduktion,
- Kontinuierliche Produktion,
- Semi-kontinuierliche Produktion.

Bei einer Chargenproduktion werden alle Materialien zu Prozessbeginn hinzugegeben und zum Ende entladen. Erfolgt die Produktion im semi-Chargenbetrieb, werden einige Materialien während des Prozesses kontinuierlich hinzugegeben und nach Abschluss entladen. Dahingegen erfolgen bei der kontinuierlichen Produktion die Hinzugabe sowie Entnahme von Material simultan. Genauso kann die semi-kontinuierliche Produktion definiert werden, diese ist jedoch zeitlich begrenzt.

Kontinuierliche Herstellungsverfahren führen zu einigen Vorteilen hinsichtlich Produktqualität, Herstellungswegen und Produktionskosten [5]. Aufgrund integrierter Prozesse sind weniger Verfahrensschritte notwendig. Dadurch erhöhen sich Produktionssicherheit sowie -effizienz. Dieselbe Anlage kann sowohl für die Entwicklung von Arzneiformen als auch für die Fertigung des Marktproduktes genutzt werden. Hierdurch lassen sich mögliche Probleme bei der Überführung eines Herstellungsverfahrens vom Laboransatz auf den Pilot- oder Produktionsmaßstab verhindern. Kontinuierliche Fertigungsprozesse werden bei der Herstellung großer Stückzahlen bevorzugt, da die Anlage im Gegensatz zu einem Chargenprozess nicht gereinigt und wieder befüllt werden muss. Dies erhöht die Wirtschaftlichkeit der Prozesse.

1.2 Quality-by-Design Konzept

Die kontinuierliche Produktion von Arzneiformen steht mit dem Quality-by-Design- (QbD-)Ansatz der FDA [6] in Einklang. Hiernach kann Qualität nicht in Produkte hineingeprüft werden, sondern sollte darin eingebaut bzw. integriert sein. Die Prüfung der Produktqualität soll nicht mehr nur am Ende des Herstellungsverfahrens mittels klassischer Qualitätskontrollen stattfinden, sondern bereits während des Prozesses. Hierzu müssen die Grenzen und der Versuchsraum, in welchem das Produkt mit der gewünschten Qualität produziert werden kann, erprobt werden. Zudem muss eine Überwachung der Prozessdaten stattfinden.

Hinter dem QbD-Konzept stehen drei Richtlinien, die vom International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) in Kooperation mit der FDA und der Europäischen Arzneimittel-Agentur entwickelt worden sind. Die Richtlinien ICH Q8 [7], Q9 [8] und Q10 [9] wurden mit dem Ziel entwickelt, den QbD-Ansatz global in die pharmazeutische Industrie einzuführen.

Die Berücksichtigung des QbD-Ansatzes bei der kontinuierlichen Herstellung von Arzneiformen könnte zu Vereinfachungen bei der Zulassung von Arzneimitteln seitens der Behörden führen. Bislang gibt es auf dem Gebiet fester, oraler Arzneiformen lediglich zwei Produkte auf dem Markt, die kontinuierlich hergestellt werden: das Präparat Orkambi[®] der Firma Vertex sowie Prezista[®] der Firma Janssen. Beide sind farbige beschichtete Tabletten zur peroralen Einnahme.

1.3 Überziehen von Tabletten

1.3.1 Gründe für das Überziehen von Tabletten

Die Ummantelung fester Partikeln mit einem Überzug wird auch als Beschichtung oder Coating bezeichnet (engl.: *coat* = Schicht). Feste Arzneiformen zur peroralen Einnahme werden oftmals mit Überzügen versehen, da einige Wirkstoffe Instabilitäten gegenüber Licht, Feuchtigkeit und/oder Sauerstoff aufweisen [10, 11]. Zudem können Beschichtungen die Wirkstofffreisetzung modifizieren, wie zum Beispiel bei magensaftresistenten oder retardierten Arzneiformen [12, 13]. Mit einer Beschichtung können des Weiteren inkompatible Arzneistoffe voneinander getrennt werden. Ein weiterer Grund für das Überziehen fester Arzneiformen ist die Verbesserung der mechanischen Stabilität beim Verpackungsprozess. Um einen Arzneistoff mit bitterem Geschmack oder unangenehmen Geruch zu überdecken, ist ein dünner Film ausreichend [14, 15]. Ist dieser zudem farbige, kann das Produkt sowohl während des Herstellungsprozesses als auch anschließend vom Patienten einfacher identifiziert werden [16, 17]. Dies erhöht die Compliance seitens der Patienten sowie die Arzneimittelsicherheit.

Im Allgemeinen beträgt der Anteil der Filmmasse von Filmtabletten auf die Masse des Kerns bezogen 5-15 % [18]. Ein wichtiger Parameter ist die entsprechende Schichtdicke. Sie ist nicht nur bei Überzügen, die einen Wirkstoff enthalten von Bedeutung. Besonders bei dünnen Schutzüberzügen, wie z. B. farbigen, muss ein gleichmäßiger Filmauftrag

gewährleistet sein. Ist der Film innerhalb einer Charge oder auf einer Tablette ungleichmäßig aufgetragen, resultieren daraus farbliche Unterschiede. Diese führen zu einer verminderten Produktqualität sowie zur Erniedrigung der Compliance. Gleichzeitig soll der Filmauftrag aus Gründen der Wirtschaftlichkeit jedoch so gering wie möglich sein.

1.3.2 Kritische Qualitätsattribute von Beschichtungsprozessen

Mit Hilfe kritischer Qualitätsattribute kann der Filmauftrag bei Beschichtungsprozessen von Tabletten beurteilt werden.

Die Ausbeute oder Coating Prozess Effizienz (CPE) definiert sich nach Gleichung 1 als Quotient zwischen gemessenem Massenzuwachs (m_m) und theoretisch berechnetem Massezuwachs (Masse Überzug, m_t) auf die Tabletten [19].

$$CPE = \frac{m_m}{m_t} * 100 \quad \% \quad \text{Gleichung 1}$$

In der Literatur sind verschiedene Ansätze zur Bestimmung der Ausbeute beschrieben worden. Man kann sowohl die Massen aller Tabletten zur Berechnung verwenden als auch die Massen einzelner Tabletten. Für einen effizienten Prozess sollte die Ausbeute so hoch wie möglich sein. Ein CPE-Wert von 100 % indiziert, dass während der Beschichtung kein Sprühverlust aufgetreten ist.

Ein weiterer kritischer Parameter ist die Coating Variabilität, die dem Variationskoeffizienten V entspricht. Sie ist wie in Gleichung 2 angegeben definiert:

$$V = \frac{\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x - \bar{x})^2}{n - 1}}}{\bar{x}} * 100 \quad \% \quad \text{Gleichung 2}$$

Dabei ist x das zu untersuchende Merkmal der individuellen Tablette i und \bar{x} der arithmetische Mittelwert der vermessenen Tabletten mit dem Stichprobenumfang n mit \bar{x} als:

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n} \quad \text{Gleichung 3}$$

V drückt die Streuung eines Merkmals aus. Hierbei kann x unterschiedliche Merkmale darstellen, wie z. B. die Masse der Tabletten oder die Schichtdicke des Films. Somit kann mit V die Gleichmäßigkeit des Filmauftrages (engl.: coating uniformity, CU) beschrieben werden [20]. Der englische Begriff „inter-tablet CU“ bezeichnet die Homogenität des Filmauftrages innerhalb einer Tablettencharge [21]. Betrachtet man die Gleichförmigkeit des Filmauftrages auf einer einzelnen Tablette, wird der Begriff „intra-tablet CU“ verwendet.

Chargen mit gleichmäßig aufgetragenem Film weisen kleine V-Werte auf. Die daraus resultierenden Schichtdicken auf den einzelnen Tabletten sind sich ähnlich. Eine

Bestimmung der *intra-tablet* CU erfordert die Untersuchung einzelner Tabletten. Meist können nicht alle Tabletten einer Charge einzeln vermessen werden. Deshalb muss eine Stichprobe gezogen werden. Sie muss zufällig ausgewählt werden, um repräsentativ zu sein. Zudem sollte der Stichprobenumfang möglichst groß sein. Je größer dieser ist, desto näher ist der gemessene Mittelwert am wahren Wert aus der Grundgesamtheit. In der Literatur gibt es jedoch keine allgemein gültige Angabe bezüglich des Umfangs von Stichproben. Ein Ansatz ist die Stichprobe entsprechend der Wurzel der Grundgesamtheit auszuwählen.

Weiterhin sollte die Feuchte im Kerninneren berücksichtigt werden, da sie sich auf die Masse der Tabletten auswirkt. Ein weiterer wichtiger Parameter beim Beschichten von Tabletten ist die Prozesszeit. Um möglichst hohe Durchsätze erzielen zu können, sollte diese so kurz wie möglich gewählt werden. Gleichzeitig sollte der Filmauftrag so homogen wie möglich sein. Dies wird eher bei langsamen Sprühdichten erreicht, da die Tabletten die Sprühzone häufiger passieren. Beim Endprodukt sollten sowohl die *inter-* als auch *intra-tablet* Coating Variabilitäten so gering wie möglich sein. Die Vielzahl an Veröffentlichungen zur Bestimmung der Qualitätsattribute bei Überzugsprozessen [22-29] hebt deren Wichtigkeit hervor. Mit dem Hintergrund, dass bei kontinuierlichen Beschichtungsprozessen hohe Durchsätze erzielt werden sollen, werden weiterhin Methoden gesucht, die eine schnelle Bestimmung der kritischen Qualitätsattribute möglich machen.

1.3.3 Farbanalysemethoden für farbige Überzüge

Ein wichtiges Qualitätsattribut farbig beschichteter Tabletten ist die Homogenität des Farbauftrages. Deshalb muss im Rahmen von Voruntersuchungen gewährleistet sein, dass die verwendeten Prozessparameter zu einem homogenen Farbauftrag mit niedrigen Coating Variabilitäten führen. Die in der Literatur beschriebenen Ansätze zur Untersuchung von Farben auf Tabletten können in spektrophotometrische, kolorimetrische und bildanalytische Methoden kategorisiert werden. Bei der Spektrophotometrie wird das Licht in verschiedene Spektralbereiche zerlegt und es erfolgt eine Intensitäts-Bestimmung. Der Farbwahrnehmung des menschlichen Auges entsprechend werden bei der Kolorimetrie Farbwerte in verschiedenen Farbräumen (z. B. L^*a^*b , RGB, HSV) gemessen. Bei einer Bildanalyse erfolgt die Messung der Proben meist mit digitalen Aufnahmesystemen. Hierbei können nicht nur Informationen über die Farbe, sondern auch über die Form der Probe erhalten werden. Die Zahl der bislang veröffentlichten Literaturstellen zur Farbanalyse farbig beschichteter Tabletten ist eingeschränkt. Cunningham et al. beschichteten Tabletten mit einer Durchsatzrate von 1300 kg/h bis zu 3 % Massezuwachs mit einer farbigen Überzugszubereitung und untersuchten die Farben mit einem Kolorimeter [30]. Die Farbwerte wurden mit Referenzwerten verglichen und es ließen sich keine Unterschiede feststellen. In einer anderen Arbeit wurden von Crönlein et al. Tabletten mit Durchsätzen zwischen 110 und 180 kg/h beschichtet [31] und mit einem Spektrophotometer untersucht. Abhängig von den unterschiedlichen eingesetzten Feststoffanteilen konnten zwischen 2,2 und 2,5 % Massezuwachs keine Farbunterschiede erkannt werden. Diese Methode wurde auch von Skultety et al. zur Farbbestimmung einzelner Tabletten eingesetzt [32]. Die meisten bildanalytischen Untersuchungen farbig überzogener, fester oraler

Arzneiformen erfolgten bislang zu Pellets [33]. Um die Gleichmäßigkeit des Filmauftrags auf farbig beschichteten Tabletten zu untersuchen, analysierten García-Muñoz et al. die mit einer Digitalkamera bzw. Webkamera aufgenommenen Bilder mittels multivariater Datenanalysemethoden [34]. Auch Ottavian et al. [35] wendeten diese Methode an. In den bisher zitierten Literaturstellen wurden aufgrund der langen off-line Messzeiten nur wenige Proben vermessen. Deshalb ist es wichtig, eine Methode mit kurzer Messzeit zu wählen. In der vorliegenden Arbeit wurde für die Analyse farbig beschichteter Tabletten die Eignung einer Methode überprüft, die einen Computerscanner verwendet [36]. Diese Methode, die eine schnelle Vermessung einer großen Anzahl von Proben ermöglicht, wurde bislang nur zur Farbbestimmung transparent beschichteter Pellets eingesetzt. Sie wird im Rahmen dieser Arbeit zur Bestimmung der Coating Variabilität farbig überzogener Tabletten verwendet. Mit einem weiteren Messsystem wird eine bildanalytische 100 %-Kontrolle von farbig beschichteten Tabletten durchgeführt.

1.3.4 Geräte zum Überziehen fester Arzneiformen

Bereits Mitte des 19. Jahrhunderts wurden im industriellen Maßstab Zucker-Dragerungen in Drager-Kesseln durchgeführt [37]. Die Trocknungskapazität dieser Prozesse konnte mit der Erfindung perforierter Trommeln Mitte des 20. Jahrhunderts verbessert werden, dennoch konnten diese mehrere Tage dauern. Um moderne Polymere wie z. B. Cellulose-Derivate [38] auf feste Arzneiformen auftragen zu können, wurden im 20. Jahrhundert neue Geräte entwickelt, die verbesserte Misch- und Trocknungseigenschaften aufwiesen. Die erste kommerziell erhältliche Filmtablette wurde z. B. im Wirbelschichtverfahren hergestellt [39, 40]. Weiterhin verbesserten sich die Prozesskonditionen bei Überzugsverfahren fester Arzneiformen mit der Entwicklung moderner Trommelcoater. Durch den Einsatz teil- oder vollperforierter Trommeln konnte die Wärmeübertragung auf das Gut erhöht werden. Weiterhin verbesserte sich der Massenübergang vom Lösungsmittel in die Trocknungsluft. Heutzutage erfolgt die Beschichtung von Tabletten am häufigsten in perforierten Trommelcoatern.

1.3.5 Beschichtungsprozesse am Ende kontinuierlicher Fertigungslinien

Bei Beschichtungsprozessen in Trommelcoatern werden die Tablettenkerne klassischerweise im Coater vorgelegt. Das Filmmaterial wird während des Prozesses aufgesprüht. Anschließend werden die beschichteten Tabletten, also alle Materialien gemeinsam, entladen und der Coater wird neu befüllt. Somit handelt es sich beim Tablettencoating um einen semi-Chargenprozess [4]. In Übereinstimmung mit dem Bestreben der pharmazeutischen Industrie viele Produktionsprozesse auf kontinuierlich umzustellen, entwickeln Maschinenhersteller Coater für den kontinuierlichen Betrieb. Diese schließen sich an eine kontinuierliche Fertigungslinie an und sind dazu bestimmt, möglichst hohe Durchsätze zu erzielen. In der Literatur sind hierzu verschiedene Ansätze beschrieben.

Cunningham et al. beschichteten Tabletten in einem Coater, dessen Trommel um den Faktor sechs länger war als der Durchmesser [30]. Dieses Verhältnis entspricht nicht der Bauweise der üblicherweise industriell verwendeten Trommelcoater anderer Hersteller.

Kontinuierlich zugeführte Tabletten wurden durch die Drehbewegung der Trommel zum Auslass befördert und währenddessen besprüht. Anschließend erfolgte die Entladung kontinuierlich. Die Versuche wurden mit einer Durchsatzrate von 1300 kg/h durchgeführt. In einem weiteren Coater wurden Weichgelatine-Kapseln mit Durchsätzen zwischen 130 und 200 kg/h beschichtet. Auch hier erfolgten Be- sowie Entladung kontinuierlich.

Crönlein et al. verwendeten einen Coater, dessen Trommel in sieben Unterkammern gegliedert war [31]. Diese waren durch Klappen getrennt. Nachdem die Tabletten in der jeweiligen Kammer mit einer bestimmten Filmmenge beschichtet waren, wurden diese durch Öffnen der Klappen zur nächsten Kammer befördert. Nach Durchlauf aller sieben Kammern war der Prozess beendet. Abhängig von der Feststoffmenge der Überzugszubereitung wurden Durchsatzraten zwischen 110 und 180 kg/h erreicht. Die Literaturstelle beschreibt jedoch nicht den genauen Ablauf beim Beladungs- bzw. Entladungsprozess. Dementsprechend kann nicht beurteilt werden, ob dieser Coater kontinuierlich betrieben werden kann.

Ein von Cahyadi et al. verwendeter Coater [41] ist für den Einsatz am Ende kontinuierlicher Fertigungslinien bestimmt. Er ist dafür konzipiert, hohe Durchsätze in kleinen Chargen zu fahren. In der angegebenen Studie wurden Durchsätze zwischen 1 und 18 kg/h erzielt. Die Betriebsweise ist nicht kontinuierlich, da Beladung und Entladung nicht simultan erfolgen, wird in der Literatur aber als quasi-kontinuierlich bezeichnet [41, 42].

In der vorliegenden Arbeit werden zum Beschichten der Tabletten zwei Coater verwendet. Ein Teil der Versuche wird im Labormaßstab mit dem Trommelcoater BFC 5 durchgeführt, der in der Literatur bereits beschrieben wurde [43]. Für die Durchführung der Beschichtungsversuche am Ende der kontinuierlichen Fertigungslinie QbCon® 25 wird der KOCO 25 verwendet. Beide Geräte sind von der Firma L.B. Bohle Maschinen + Verfahren GmbH gebaut.

1.4 Prozessanalytische Technologien (PAT)

1.4.1 Einleitung und Definition von PAT

Prozessanalytische Technologien (PAT) werden mit dem Ziel verwendet, die Produktqualität zu verbessern. In der FDA Richtlinie von 2004 [44] wird PAT wie folgt definiert: „Ein System für Design, Analyse und Kontrolle der Herstellungsprozesse mittels zeitnaher Messungen [...] kritischer Qualitäts- und Leistungsattribute von Ausgangs- und Fertigungsmaterialien [...] mit dem Ziel, die finale Produktqualität sicherzustellen.“

Gemäß Richtlinie lassen sich PAT-Werkzeuge wie folgt einteilen:

- multivariate Werkzeuge für Design, Datenerhebung und -analyse,
- Werkzeuge zur Prozessanalyse,
- Werkzeuge zur Prozessregelung,
- Werkzeuge, um Prozesse sowie Wissensverwaltung kontinuierlich zu verbessern.

Multivariate Werkzeuge helfen bei der Berücksichtigung von bereits vorhandenem Vorwissen beim Produkt- und Prozessdesign. Weiterhin können mit geeigneten Computerprogrammen Daten erhoben sowie analysiert werden. Die teils komplexen, multifaktoriellen Informationen erfordern oft den Einsatz multivariater Werkzeuge.

Prozessanalytoren können sowohl zur Bestimmung univariater Parameter wie z. B. pH-Wert oder Temperatur eingesetzt werden als auch zur Messung chemischer oder physikalischer Attribute. Werkzeuge zur Prozessanalyse können klassifiziert werden in: off-line, at-line, on-line und in-line Methoden. Proben werden off-line vermessen, wenn sie aus dem Prozess entfernt werden und zu einem zentralen Labor transportiert werden, wo sie analysiert werden. Die Vermessung in räumlicher Nähe zum Produktionsort wird als at-line Methode bezeichnet. On-line vermessene Proben werden automatisch gezogen, vermessen und dem Prozess wieder hinzugeführt. Bei der in-line Analytik ist die Messmethode in den Prozess integriert, sodass die Probe nicht entnommen werden muss. Der Vorteil dieser Methode ist die Bereitstellung von Produkt- und Prozesseigenschaften in Echtzeit. Hierdurch können Prozesse sowohl kontrolliert als auch geregelt werden. Abhängig von der Anwendung gibt es eine Vielzahl spektroskopischer Methoden, die als PAT-Werkzeuge geeignet sind [45-48]. Eine davon ist die Raman-Spektroskopie, die als Methode in den internationalen Arzneibüchern aufgeführt ist [49, 50].

1.4.2 Raman-Spektroskopie

1.4.2.1 Grundlagen der Raman-Spektroskopie

Treffen elektromagnetische Wellen bestimmter Frequenz auf Materie, die eine Eigenschwingung ausübt, können sie elastisch gestreut werden [51, 52]. Der elastisch gestreute Anteil wird als Rayleigh-Streuung bezeichnet. Die Energie der Strahlung bleibt konstant, d. h. die elastisch gestreute Strahlung weist die gleiche Frequenz auf wie die einfallende Strahlung.

Im Jahr 1928 konnten erstmals unelastische Streueffekte nachgewiesen werden [53-55]. Dieser Effekt wird als Raman-Streuung bezeichnet. Hierbei ist die Frequenz der Streustrahlung gegenüber der Frequenz der einfallenden Strahlung verschoben [56]. Befindet sich die Energie des gestreuten Lichts auf einem höheren Niveau als die des eingestrahnten Lichts, wird die resultierende Bande im Raman-Spektrum als „Anti-Stokes-Linie“ bezeichnet. Ist das Energieniveau des zurückfallenden Lichts niedriger als ursprünglich, entstehen „Stokes-Linien“. Moderne Raman-Spektrometer untersuchen meist die intensiveren Stokes-Linien. Da vom einfallenden Licht nur jeder tausendste Teil gestreut wird, werden zur Anregung intensive Lichtquellen benötigt. Bei modernen Raman-Spektrometern werden üblicherweise Laser verschiedener Wellenlängen eingesetzt, um monochromatisches Licht zu erzeugen [49]. Die Voraussetzung für Raman-Aktivität ist die Polarisierbarkeit des Materials. Da dies auf die meisten in der Pharmazie verwendeten Hilfs- und Wirkstoffe zutrifft, ist die Raman-Spektroskopie auf diesem Gebiet ein bereits etabliertes analytisches Verfahren [57]. Meist sind die Wirkstoffbanden intensiver als die der Hilfsstoffe. Die Methode bietet den Vorteil, zustandsunabhängig sowohl feste, flüssige oder auch gasförmige Proben ohne Vorbehandlung kontaktfrei vermessen zu können und

ist zerstörungsfrei [58]. Zudem werden auch unterschiedliche polymorphe Formen erfasst [59, 60].

1.4.2.2 Einsatz von Titandioxid in der Raman-Spektroskopie

Die meisten kommerziell erhältlichen Überzugsformulierungen enthalten das Weißpigment Titandioxid (TiO_2). Aufgrund seines starken Deckvermögens wird es auch farbigen Formulierungen zugefügt. In der Natur kommt es in den vier Modifikationen Rutil, Anatase, Brookit und Riesit [61-63] vor. In der vorliegenden Arbeit wird ausschließlich in der Anatase-Modifikation vorliegendes TiO_2 verwendet.

TiO_2 weist eine hohe Raman-Aktivität auf. Daraus resultieren intensive Peaks im Spektrum. Diese wurden bei Beschichtungsprozessen, die mittels Raman-Spektroskopie untersucht wurden, ausgewertet. El Hagrasy et al. besprühten Tabletten mit einer TiO_2 -enthaltenden Suspension [64, 65]. Die Intensitätszunahme eines durch TiO_2 verursachten Peaks wurde mit der versprühten Masse der Suspension korreliert. Kaufmann et al. verwendeten verschiedene TiO_2 -Konzentrationen im Überzug zum Vergleich unterschiedlicher Auswertemethoden [66]. Nikowitz et al. verwendeten TiO_2 Peaks bei einem Beschichtungsprozess von Pellets, um Schichtdicken der Überzüge vorherzusagen [67]. Hier wurde ein breiterer Wellenzahlenbereich, der mehrere TiO_2 -Peaks enthielt, ausgewertet. Aufgrund der durch TiO_2 entstehenden, intensiven Raman-Peaks wird diese Substanz bei einigen Versuchen dieser Arbeit als Marker-Substanz eingesetzt.

1.4.2.3 Einfluss der Fluoreszenz auf die Raman-Spektroskopie

Das Auftreffen von Licht bestimmter Wellenlänge auf eine fluoreszierende Probe kann die Elektronen des Moleküls auf ein höheres Energieniveau anheben. Beim Zurückfallen auf das ursprüngliche Niveau zurück wird Energie frei. Diese wird als Wärme und Photonen, also Fluoreszenzlicht, freigegeben. In konjugierten Doppelbindungen vorliegende π -Elektronen können im Vergleich zu σ -Elektronen gesättigter Kohlenwasserstoffe leichter angeregt werden. Abhängig von der Anzahl konjugierter Doppelbindungen können Moleküle Licht absorbieren und farbig erscheinen. Viele Farbstoffe enthalten konjugierte Doppelbindungen und sind Fluoreszenz-aktiv. Die Vermessung fluoreszierender Proben mittels Raman-Spektroskopie führt häufig zu Problemen. Hierbei können Raman Banden vollständig überdeckt werden [56, 68]. Aus diesem Grund gibt es in der Literatur bislang nur wenige Stellen über Raman-Messungen farbiger Proben. Im Bereich der Kunst wurde die Raman-Mikroskopie zur Identifikation von Pigmenten eingesetzt [69-72]. 2012 wurde diese Methode zur Strukturaufklärung der Komponenten in Marker-Faserstiften eingesetzt, die unter anderem Farbstoffe enthielten [73]. Aufgrund der interferierenden Fluoreszenz erforderten die Messungen eine lange Vorbereitungszeit, da unter anderem die Belichtungszeit sowie Leistung des Lasers für jede Probe angepasst werden mussten. Des Weiteren musste eine Vielzahl von Daten-Vorbehandlungsmethoden angewandt werden [74]. Die Belichtungszeit sowie Laserleistung mussten für die Vermessung jeder Probe individuell angepasst werden. Auf dem Gebiet pharmazeutischer Beschichtungsprozesse gibt es nur eine Literaturstelle anderer Autoren, bei der Raman-Messungen Farbstoff-enthaltender Überzüge durchgeführt wurden. Romero-Torres et al. [75] beschichteten

Tabletten mit einem Farbstoff enthaltendem Überzug. Off-line vermessene Raman-Spektren mussten mehrfach vorbehandelt werden, um das Signal-Rausch-Verhältnis zu verbessern. Diese wurden gegen mittels Mikrometerschraube bestimmte Schichtdicken korreliert. Es ist anzumerken, dass die Konzentration des Farbstoffes nicht aus dem Artikel hervorgeht. Weiterhin konnten die Modelle nicht für geringe Schichtdicken unterhalb 23 μm kalibriert werden. Die in der vorliegenden Arbeit ausgewählten, kommerziell erhältlichen Sprühformulierungen enthalten abhängig von der Zusammensetzung Pigmente wie TiO_2 , Eisenoxide und/ oder Farbstoffe. Sowohl die gefärbten Eisenoxide als auch einige Farbstoffe können zu Fluoreszenzerscheinungen führen [76-79]. Eine Auswertung in-line gemessener Raman-Spektren bei farbigen Tabletten-Beschichtungsprozessen ist bisher unerforscht. Aufgrund der vielfältigen Verwendung farbiger Tablettenüberzüge soll in der vorliegenden Arbeit geprüft werden, ob die Raman-Spektroskopie beim Einsatz geeigneter Auswerteverfahren als PAT-Werkzeug zur Prozess-Überwachung geeignet ist.

1.4.2.4 Raman-Spektroskopie als in-line PAT-Werkzeug

Für eine quantitative Auswertung der Raman-Spektren können die Höhen der Peaks mit dem Gehalt des Analyten korreliert werden [80]. In der Literatur ist der Einsatz der Raman-Spektroskopie als PAT-Werkzeug bei Beschichtungsprozessen dokumentiert [81-83]. Diese Methode wurde off-line für die Bestimmung verschiedener kritischer Qualitätsattribute [65, 75, 84, 85] sowie des Wirkstoffgehalts [86, 87] verwendet.

Die ersten in-line Versuche wurden 2006 von El Hagrasy et al. [64] durchgeführt. Sie installierten eine Raman-Sonde in eine Coatertrommel und korrelierten die aufgenommenen Spektren mit der Massenzunahme der Tabletten.

Müller et al. führten im Jahr 2010 Versuche mittels in-line Raman-Spektroskopie in Anwesenheit eines Wirkstoffes durch [86]. Verschiedene Tablettenkerne mit und ohne Wirkstoff wurden mit Überzügen versehen, die wirkstoffhaltig oder wirkstofffrei waren. Die Wirkstoffgehalte konnten anhand off-line erstellter Kalibriermodelle vorhergesagt werden. Als PAT-Werkzeug wurde die in-line Raman-Spektroskopie von Müller et al. auch zur Bestimmung kritischer Qualitätsattribute eingesetzt [28]. Sie verwendeten die Methode 2012 für die Vorhersage der mittleren Auflösungszeit sowie zur Schichtdickenbestimmung retardiert freisetzender Tabletten.

Wirges et al. setzten Raman-Messungen bei Beschichtungsprozessen von Zweischichttabletten ein [88, 89]. Sie beschichteten Tabletten mit einem Wirkstoff und die aufgenommenen Spektren mit dessen Gehalt korreliert. Das im Labormaßstab entwickelte Modell wurde auf den Produktionsmaßstab übertragen und zur Endpunktbestimmung des Beschichtungsprozesses verwendet [90].

Obwohl gezeigt werden konnte, dass die Raman-Methode als PAT-Werkzeug bei Beschichtungsprozessen vielfältig eingesetzt werden kann, bleibt die Auswertung der gemessenen Spektren herausfordernd und erfordert den Einsatz verschiedener Analyseverfahren [91].

1.5 Chemometrie und Datenanalyse

1.5.1 Gegenstand der Chemometrie

Als Teilgebiet der Chemie verbindet die Chemometrie mathematische und statistische Methoden zur Planung, Durchführung und Auswertung chemischer Verfahren und Experimente [92, 93]. Ziel ist es, aus den experimentellen Messdaten ein Maximum chemisch relevanter, problembezogener Informationen zu gewinnen [94]. Dies kann mit der Kombination verschiedener Elemente wie z. B. Versuchsplanung und multivariater Datenanalyse erreicht werden. Auch Modellierungen, bei denen Regressions- oder Korrelationsanalysen durchgeführt werden, sind Teilgebiete der Chemometrie [95, 96]. Chemometrische Verfahren werden aufgrund der QbD- und PAT-Initiative der FDA [6, 44] in der pharmazeutischen Industrie vermehrt eingesetzt [97-99].

1.5.2 Statistische Versuchsplanung

Bei der statistischen Versuchsplanung (engl.: *Design of Experiments*, DoE) werden Versuche geplant, um den Einfluss von Faktoren auf eine Zielgröße zu untersuchen [100]. Das Ergebnis der Versuchsplanung ist ein empirisches Modell, „das den Zusammenhang zwischen den untersuchten Faktoren (z. B. Prozessparametern) und den Zielgrößen (z. B. Schichtdicke, Ausbeute, Messwerten für Produktmerkmale) quantitativ beschreibt.“ [101]. Hieraus können mit möglichst wenig Versuchen maximale Informationen erhalten werden. Als PAT-Werkzeug ist die statistische Versuchsplanung ein wichtiges Hilfsmittel bei der Umsetzung des QbD-Ansatzes. Für die Untersuchung einzelner Qualitätsparameter von Tabletten-Beschichtungsprozessen hat sich der Einsatz der statistischen Versuchsplanung in der Literatur als vorteilhaft erwiesen [23-25, 102].

1.5.3 Regressionsanalyse

Bei der Regressionsanalyse handelt es sich um eine statistische Methode zur Auswertung von Daten [94]. Durch die Bildung von Modellen werden Zusammenhänge zwischen abhängigen und unabhängigen Variablen beschrieben. In dieser Arbeit werden die Raman-Spektren und die versprühten Massen der Sprühflüssigkeit verwendet. Die Intensitäten der Spektren verändern sich abhängig von der versprühten Masse. Um den funktionalen Zusammenhang zu beschreiben, werden Regressionsanalysen durchgeführt. Aus dem theoretischen Auftrag werden die korrespondierenden Schichtdicken wie in 6.3.2 angegeben berechnet.

1.5.4 Datengewinnung und Vorgehen bei der Datenanalyse

In der Chemometrie kann die Datenanalyse abhängig vom Datensatz und Analysenziel unterschiedlich durchgeführt werden. In der vorliegenden Arbeit erfolgt sie anhand folgenden Musters:

1. Datengewinnung
2. Datenexploration und Datenaufbereitung
3. Modellierung
4. Zusammenfassung der Ergebnisse.

Zur Datengewinnung werden Beschichtungsversuche durchgeführt und mit einer Raman-Sonde in-line überwacht. Die aufbereiteten Daten eines Versuchsdurchlaufs, bestehend aus X-Daten (Raman-Spektren) und dazugehörigen y-Daten (Masse der versprühten Überzugszubereitung zur Beschichtung), werden zur Erstellung der Modelle verwendet. Auch wenn sich die gemessenen Raman-Spektren von der versprühten Masse der Suspension abhängig verändern und die y-Daten darstellen müssten, ist die in der Arbeit verwendete Terminologie in der Spektroskopie sowie der multivariaten Datenanalyse üblich.

Vor der Aufbereitung der Daten wird eine Datenexploration durchgeführt. Hierbei wird zwischen funktionalen Zusammenhängen zwischen X- und y-Daten gesucht. Für die Erstellung der chemometrischen Modelle ist die Aufbereitung der spektralen Daten unerlässlich. Hierzu zählen unter anderem die Ausreißeranalyse, die Datenvorbehandlung und das Auswählen der zu untersuchenden Bereiche.

1.5.5 Datenaufbereitung

1.5.5.1 Ausreißeranalyse

Ausreißer sind extreme Werte einer Variable und vom statistischen Modell abhängig [94]. Das Ausschließen von Ausreißern ist von Bedeutung, da sie zur Verzerrung der Modelle führen können. Systembedingte Schwankungen sollten jedoch in die Modelle implementiert werden und nicht als Ausreißer ausgeschlossen werden, um robuste Modelle zu erhalten. Für die Ausreißeranalyse werden der DModX-(engl.: *Distance to Model in X-Space*-) und der Hotellings T^2 -Test auf zwei Signifikanzniveaus ($\alpha = 0,01$ und $\alpha = 0,05$) durchgeführt [103]. Mit dem DModX-Test wird beschrieben, wie gut die Variablen durch das Modell beschrieben werden. Der Hotellings T^2 -Test kann als Verallgemeinerung des Student'schen Zweistichproben-t-Tests für die Analyse mehrerer unabhängiger Variablen betrachtet werden.

1.5.5.2 Vorbehandlung der Spektren

Für das Auftreten systembedingter Störsignale gibt es verschiedene Ursachen [104]. Diese können durch das Spektrometer selbst verursacht sein oder aufgrund von Streuverlusten auftreten. Weiterhin können verschiedene Teilchengrößen der Probe die Raman-Spektren beeinflussen. Auch inhomogene, durch unterschiedliche Packungsdichten der Tabletten verursachte Proben, können zum Rauschen des Raman-Signals beitragen. Diese Störungen können zu Basislinieneffekten führen. Hierbei weicht das gemessene Spektrum von der Grundlinie ab und zeigt eine Regelabweichung.

Um die chemische Information in den Spektren hervorzuheben sowie das Signal-Rausch-Verhältnis zu verstärken [105-107], erfolgt eine Vorbehandlung der Raman-Spektren. Es gibt keine allgemein gültigen Vorgaben, welche Methode für Raman-Spektren verwendet werden soll. Da sich die Spektren abhängig vom vermessenen Material unterscheiden, ist es nicht sinnvoll, die gleiche Vorbehandlungsmethode auf alle Daten anzuwenden. Die Auswahl der geeigneten Methode muss mit Bedacht erfolgen. Die Anwendung zu vieler Vorbehandlungsmethoden kann einen gegenteiligen Effekt haben und dazu führen, dass Information ausgeschlossen wird. Im Folgenden werden nur die in der Arbeit verwendeten Datenvorbehandlungsmethoden beschrieben. Grundsätzlich werden alle Spektren bis auf eine Ausnahme, die im Abschnitt 3.4.4 gesondert erwähnt wird, vorbehandelt.

Ein Teil der Daten wird mittenzentriert. Hierzu wird für jede Spalte der Original-Matrix der Mittelwert berechnet und von jedem Messwert der Spalte subtrahiert. Die Skalierung der spektralen Werte verändert sich dabei nicht.

Durch das Ableiten von Spektren wird die spektrale Auflösung erhöht und störende Basislinieneffekte werden entfernt. Positionen der Raman-Banden können leichter lokalisiert werden, da Peakmaxima und Peakminima in den abgeleiteten Spektren leichter erkannt werden können. Besonders niedrige Peaks, die von dazu relativ hohen Spektren überlagert sind, werden hervorgehoben. Hierdurch ist es möglich, besonders flache Peaks auszuwerten. Allerdings wird das Signal-Rausch-Verhältnis mit jedem Ableitungsschritt verschlechtert und die Form des Spektrums geht verloren.

Werte mit gleicher Skalierung lassen sich durch die Standardisierung (engl.: *standard normal variate-transformation*, SNV) erhalten. Diese Methode wird auch mit SNV-Transformation, Transformation auf die Standardnormalverteilung, Z-Transformation oder Autoskalierung bezeichnet. Bei der Standardisierung handelt es sich um eine Normalisierungstransformation auf Basis der Standardabweichungen der Spektraldaten. Bei dieser Technik wird jedes einzelne Spektrum verwendet. Streuungen aufgrund physikalischer Effekte werden minimiert und chemische Informationen hervorgehoben. Die Standardisierung ist die meistverwendete Datenvorbehandlungsmethode der vorliegenden Arbeit.

1.5.5.3 Auswahl eines zu untersuchenden spektralen Bereiches

Als Teil der Datenaufbereitung müssen für die Modellierung geeignete Bereiche bestimmt werden. In diesen Bereichen müssen sich die Intensitäten der Raman-Peaks durch den Auftrag der Überzugszubereitungen ändern. Üblicherweise werden solche Wellenzahlen ausgewählt, in denen die Materialien, bei denen es sich meist um Wirkstoffe handelt, eine hohe Raman-Aktivität aufzeigen [108, 109]. In der vorliegenden Arbeit werden jedoch hauptsächlich wirkstofffreie Tablettenkerne verwendet. Diese sind üblicherweise nicht stark Raman-aktiv, was die Modellierung erschwert. Es ist davon auszugehen, dass die erstellten Modelle auf Beschichtungsversuche in Anwesenheit von Wirkstoffen übertragbar sind.

1.5.6 Modellierung

1.5.6.1 Kalibrierung, Validierung, Vorhersage

Die Erstellung der Modelle kann in mehrere Teilschritte unterteilt werden. Für diese werden in der Literatur unterschiedliche Begriffe verwendet. Die Erstellung der Modelle dieser Arbeit wird in die drei Schritte Kalibrierung, Validierung und Vorhersage unterteilt.

Ein Satz der aufbereiteten Daten wird zur Bildung eines Kalibriermodells verwendet. Dieser Schritt wird auch mit Modell-Training bezeichnet. Die Durchführung erfolgt abwechselnd iterativ mit der Datenaufbereitung. Ziel ist es, ein robustes Modell zu bilden, dessen Vorhersagefehler möglichst kleine Werte annehmen.

An die Kalibrierung schließt sich die Modellvalidierung an. Abhängig von der Vorgehensweise werden interne und externe Validierung unterschieden. Für die externe Validierung wird ein separater Datensatz verwendet. Bei der internen Validierung wird der gleiche Datensatz wie bei der Kalibrierung verwendet. In der vorliegenden Arbeit werden sowohl die externe als auch die interne Validierung durchgeführt. Als interne Validierungsmethode wird eine Kreuzvalidierung (engl.: *cross validation*, CV) durchgeführt. Hierzu werden die Daten in n Teildatensätze unterteilt. Für die Daten dieser Arbeit wurde wie von der Software voreingestellt $n = 7$ gewählt. Bei der Kreuzvalidierung werden die Daten einer Teilmenge zur Erstellung eines Kalibriermodells verwendet und an die restlichen $n-1$ Datensätze wird ein Regressionsmodell angepasst. Bei dieser Arbeit wurde das *leave-one-out*-Verfahren angewandt, bei dem jede einzelne Teilmenge einmal zur Erstellung eines Kalibriermodells eingesetzt wurde.

Für die Vorhersage werden anschließend neu aufgezeichnete Daten auf dem Kalibriermodell basierend vorhergesagt. Um die Güte der erstellten Modelle zu beurteilen, werden Gütemaße verwendet.

1.5.6.2 Gütemaße

Zur Beurteilung der Güte der Kalibriermodelle werden unter anderen das Bestimmtheitsmaß (R^2) und das Vorhersagemaß (Q^2) verwendet (6.4.4.1). R^2 beschreibt den Anteil erklärter Varianz an der Gesamtvarianz. Ein gutes Modell, welches viel Varianz enthält, sollte einen möglichst großen R^2 -Wert haben. R^2 kann maximal den Wert eins annehmen. Das Vorhersagemaß beschreibt die Vorhersagegenauigkeit des Modells und wird bei der Kreuzvalidierung berechnet. Auch der maximale Wert von Q^2 ist eins. Ist die Vorhersagegenauigkeit des Modells schlecht, kann Q^2 im Gegensatz zu R^2 auch negative Werte annehmen.

Als weitere Maßzahl zur Beurteilung der Güte der erstellten Modelle wird die Wurzel des mittleren, quadratischen Fehlers (engl.: *Root Mean Square Error*, RMSE) verwendet (6.4.4.2). Die Endungen C (engl.: *calibration*, Kalibrierung), V (engl.: *validation*, Validierung) bzw. CV und P (engl.: *prediction*, Vorhersage) weisen darauf hin, welches Modell betrachtet wird. Bei den Versuchen der Arbeit werden unterschiedliche Massen der Überzugszubereitungen versprüht. Um vergleichbare Fehlerwerte zu erhalten, wird der

RMSE als prozentualer Anteil der jeweils versprühten Überzugszubereitung angegeben. Die Durchführung einer Kreuzvalidierung ist aufgrund der im Rahmen der Arbeit verwendeten Computerprogramme nur bei der PLSR mit Simca® und bei der UVDA mittels linearer Regression möglich.

Anhand der erstellten Modelle sollen die Endpunkte der Prozesse vorhergesagt werden. Dazu kann das Verhältnis zwischen der vorhergesagten Menge der Sprühflüssigkeit und der aufgetragenen Menge berechnet werden. Die prozentuale Abweichung der vorhergesagten Masse von der versprühten Masse zu Prozessende, Δ_{Ende} , wird als weiteres Vorhersage-Gütemaß verwendet. Mit Δ_{Ende} kann die Genauigkeit einer Endpunktbestimmung beurteilt werden. Negative Werte indizieren eine Unterschätzung und positive Werte eine Überschätzung der Endpunkte.

Die Gütemaße geben Auskunft zur Bestimmung der Anzahl der Hauptkomponenten für das Kalibriermodell (1.6.2.2). Um die optimale Anzahl zu finden, muss ein Gleichgewicht zwischen R^2 und Q^2 bzw. RMSEC und RMSECV bzw. RMSEV gefunden werden, damit es nicht zur Unter- oder Überanpassung der Modelle kommt (1.6.2.2).

1.6 Methoden zur Datenanalyse

1.6.1 Univariate Datenanalyse (UVDA)

Die univariate Datenanalyse (UVDA) beschreibt die Beziehung einer Prädiktor-Variablen mit genau einer abhängigen Variablen. Bei der Raman-Spektroskopie stellt jede gemessene Wellenzahl eine Variable X dar. Dies bedeutet, dass die Abhängigkeit genau einer Wellenzahl durch eine einfache, lineare Regression untersucht wird. Ist eine Beschreibung der Daten hierdurch nicht möglich, können auch Polynome höherer Ordnungen verwendet werden. Die UVDA ist einfach durchführbar. Die Auswahl der zu untersuchenden Wellenzahl muss jedoch mit Bedacht erfolgen, da das Ergebnis von nur einer Variablen abhängig ist. Dennoch ist die Methode für einfache Anwendungen oft ausreichend [110]. Für die Auswertung komplexerer Datensätze werden bevorzugt multivariate Datenanalysemethoden eingesetzt.

1.6.2 Methoden zur multivariaten Datenanalyse (MVDA)

1.6.2.1 Definition der MVDA

Bei der multivariaten Datenanalyse (MVDA) werden gleichzeitig zwei oder mehr Variablen (Komponenten) gemeinsam analysiert [111]. Bei der Raman-Spektroskopie stellt jede gemessene Wellenzahl eine Variable dar. Die Anzahl der Variablen soll bei der Auswertung reduziert werden, ohne dass wesentliche Informationen verloren gehen. Dazu gibt es abhängig vom Datensatz und Ziel der Anwendung verschiedene Verfahren [112]. Im Folgenden werden die Verfahren, die für die Analyse der spektralen Daten dieser Arbeit angewandt worden sind, vorgestellt.

1.6.2.2 Hauptkomponentenanalyse

Die Hauptkomponentenanalyse (engl.: *Principle Component Analysis*, PCA) ist Teil der Faktorenanalyse [103, 113]. Ziel des Verfahrens ist die Reduzierung der Ausgangsdaten (Variablen) auf wenige Faktoren (Hauptkomponenten, auch: latente Variablen, LV). Die PCA zählt zu den struktorentdeckenden Verfahren. Hierdurch lassen sich Gruppierungen in den Daten und die dazugehörigen Ursachen erkennen [104]. Mathematisch ist die PCA die Lösung des Eigenwertproblems. Die LV sind die Eigenvektoren und zugehörigen Eigenwerte der Ausgangsmatrix X . Es gibt verschiedene Möglichkeiten, diese zu berechnen. In der vorliegenden Arbeit wurde für die Berechnung der LV der NIPALS- (*Non-linear Iterative Partial Least Square*-)Algorithmus verwendet. Hierbei wird in den Ausgangsdaten die Richtung der maximalen Varianz bestimmt. Die Gerade, die in diese Richtung gelegt wird, ist die erste LV. Sie erklärt somit die größtmögliche Variation der Ausgangsdaten. Die zweite LV wird orthogonal zu dieser gelegt und erklärt die zweitgrößte Variation. Nach diesem Schema werden so lange neue LV hinzugefügt, bis der Anteil der Restvarianz unterhalb eines festgelegten Kriteriums ist und die darauffolgende LV keine relevante Information erklärt. Aus den Hauptkomponenten bildet sich ein neues Koordinatensystem, womit die Ausgangsdaten besser beschrieben werden können. Das Hauptkomponentenmodell kann durch Gleichung 4 beschrieben werden.

$$X = TP^T + E$$

Gleichung 4

Graphisch lässt sich die PCA wie folgt darstellen (Abbildung 1):

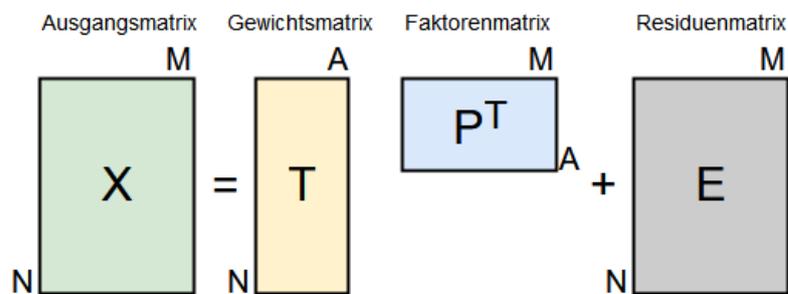


Abbildung 1: Graphische Darstellung der PCA nach [104]

Bei der PCA wird die Ausgangsmatrix X durch die Gewichtsmatrix T und der Faktorenmatrix P beschrieben, aus denen X reproduziert werden kann. Die Differenz zwischen der Ausgangsmatrix X und der reproduzierten Matrix ist in der Residuenmatrix E enthalten. Die Anzahl der gewählten LV bestimmt die Zahl der Zeilen der Faktorenmatrix P , dessen Elemente mit Faktorladungen (engl.: *loadings*, p) bezeichnet werden. Der Buchstabe T im Exponenten indiziert Matrixtransponierung. Die zugehörigen Eigenwerte bestimmen den Anteil des Faktors an der Gesamtvarianz. Um die Ausgangsdaten im neuen Faktoren-Koordinatensystem beschreiben zu können, müssen die Koordinaten bestimmt werden. Diese werden auch als Faktorwerte (engl.: *scores*, u) bezeichnet und bilden die

Gewichtsmatrix T . Meist ist die Anzahl der berechneten Hauptkomponenten deutlich kleiner als die der Ausgangsvariablen, durch die es zur Datenreduktion kommt.

Ein wichtiger Schritt ist die Festlegung der Anzahl der LV, die im Kalibriermodell enthalten sein sollen, um eine optimale Vorhersage zu erzielen und ein sogenanntes „robustes“ Modell zu erhalten. Werden zu viele LV ausgewählt, bezeichnet man das Modell als überangepasst (engl.: *overfitted*), sind es zu wenige, ist es unterangepasst (engl.: *underfitted*). Ein überangepasstes Modell enthält und reproduziert die zufällige Streuung der Daten bei der Vorhersage, wodurch keine guten Vorhersagen gemacht werden können. Ist das Modell zu einfach und unterangepasst, kann es die Daten ebenfalls nicht gut anpassen. Wie viele LV ausgewählt werden, wird anhand der Gütemaße (1.5.6.2) bestimmt.

1.6.2.3 Projektion auf latente Strukturen-(PLS-)Regression

Ein weiteres in der Chemie und Pharmazie vielfach verwendetes MVDA-Verfahren ist die Projektion auf latente Strukturen-(engl.: *Projection to Latent Structures*-, auch: *Partial Least Squares*-, PLSR-)Regression [114]. Die PLSR kombiniert Elemente der Hauptkomponentenanalyse und der multiplen linearen Regression und erstellt Zusammenhänge zwischen zwei Datenmatrizes X und Y [115]. Im Gegensatz zu der multiplen linearen Regression dürfen die Variablen jedoch (inter-)korreliert sein, weshalb diese Methode für den Einsatz in der Spektroskopie im Besonderen geeignet ist. Hiermit ist es möglich, eine oder mehrere abhängige Variablen von vielen unabhängigen Variablen vorherzusagen. Für X und Y werden hierfür die Hauptkomponenten getrennt berechnet. Das Regressionsmodell wird dann zwischen den Faktorwerten der Hauptkomponenten berechnet. Abbildung 2 zeigt eine graphische Darstellung der PLSR, dessen Modell durch Gleichung 5 und Gleichung 6 beschrieben wird.

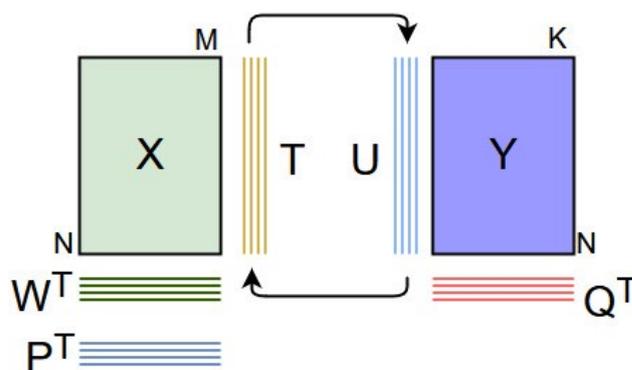


Abbildung 2: Graphische Darstellung der PLSR nach [104]

$$X = TP^T + E \quad \text{Gleichung 5}$$

$$Y = UQ^T + F \quad \text{Gleichung 6}$$

Zunächst werden zwei PCAs durchgeführt. Dazu wird X in T , P und E zerlegt und Y in U , Q und F mit U als korrespondierende Gewichtsmatrix, Q als korrespondierende

Faktorenmatrix und F als korrespondierende Residuenmatrix. Der Buchstabe T im Exponenten indiziert eine Matrixtransponierung. Anschließend werden beide Gewichtsmatrizes T und U über einen Regressionskoeffizienten b in Beziehung zueinander gesetzt mit $U = b * T$. Die Berechnung der Hauptkomponenten erfolgt iterativ und wird so oft wiederholt, bis F minimal ist. Dabei findet ein gegenseitiger Informationsaustausch zwischen X und Y statt. Die W -Matrix beinhaltet die Informationen, die zur Verbindung der Matrizen X und Y notwendig sind. Es sei an dieser Stelle für detailliertere Erläuterungen zur Methode auf die entsprechende Literatur verwiesen. PCA und PLSR haben sich in der Prozessdatenanalyse als wichtigste Verfahren durchgesetzt [116-120]. Beide Methoden berücksichtigen jedoch bei der Durchführung bereits vorhandenes Prozesswissen nicht.

1.6.2.4 Multivariate Kurvenauflösung

Die multivariate Kurvenauflösung (engl.: *Multivariate Curve Resolution*, MCR) wird vornehmlich in der Spektroskopie zur Überwachung chemischer Prozesse eingesetzt [121]. Bei dieser Methode werden die Basisspektren aus den gemessenen Spektren ermittelt. Die Berechnung erfolgt nach Gleichung 7:

$$X = CS^T + E$$

Gleichung 7

Mathematisch sind zur Lösung der Gleichung unterschiedliche Verfahren möglich [122]. Im Folgenden wird ausschließlich das in der Arbeit verwendete Verfahren der alternierenden, kleinsten Quadrate (engl.: *Alternating Least Squares*, ALS) erläutert [123-125].

Bei der MCR-ALS wird die Ausgangsmatrix X in zwei kleinere Matrizen zerlegt. S beinhaltet die Reinspektren und C die dazu korrespondierenden Konzentrationen. Der nicht erklärte Anteil der Spektren befindet sich in der Residuenmatrix E . Die Matrizen C und S werden zunächst geschätzt. Nach der Methode der alternierenden, kleinsten Quadrate werden C und S anschließend iterativ berechnet. Der Berechnungsschritt wird bis zum Erreichen einer vorgegebenen Konvergenz wiederholt.

Eine Besonderheit der MCR ist die Möglichkeit, bereits vorhandenes Prozesswissen bei der Auswertung zu integrieren [126]. Diese werden als Nebenbedingungen definiert und bei der Berechnung berücksichtigt. Für die vorliegende Arbeit wurden die von den Massen der versprühten Überzugszubereitungen abhängigen Raman-Spektren ausgewertet. Als Nebenbedingung wurde festgesetzt, dass die Masse keine negativen Werte annehmen kann. Als bekannte Reinkomponente wurde das Spektrum einer Tablette vor und nach Beschichtung integriert. Die MCR wurde bislang vor allem zur Überwachung von Verfahren in der analytischen Chemie, wie z. B. HPLC oder Synthesen, eingesetzt [127-130]. Sie wurde aber auch zur Bestimmung von Schichtdicken überzogener Pellets verwendet und mit der PLSR verglichen, wobei die MCR-Modelle genauer waren [118].

1.6.2.5 Wissensbasierte Kalibrierung

Eine weitere Methode, die bei der Modellierung bereits vorhandenes Prozesswissen berücksichtigt, ist die wissensbasierte Kalibrierung (engl.: *Science-Based Calibration*, SBC). In der Literatur wurden die zugrundeliegenden, theoretischen Hintergründe dieser Methode von Marbach das erste Mal im Jahr 2002 beschrieben [131] und auf experimentelle Daten der Papierindustrie angewandt [132]. Sie leitet sich von der Wiener-Filter-Methode ab, einem Verfahren, das vor allem in der Signalverarbeitung zur Rausch-Unterdrückung eingesetzt wird. Hierbei wird das gemessene Spektrum in Signal und Rauschen unterteilt. Marbach zufolge liegen die Vorteile der Methode vor allem im Kalibrierschritt. Hierfür müssen keine eigenständigen Versuche durchgeführt werden, wodurch Zeit und Materialkosten gespart werden können und die Wirtschaftlichkeit der Prozesse erhöht ist. Im Folgenden werden die zugrundeliegenden Gleichungen der Methode beschrieben. Die SBC basiert auf der in Gleichung 8 angegebenen Formel.

$$\mathbf{X}^T(t) = y(t) * g^T + \mathbf{R}_N^T(t) \quad /AU \quad \text{Gleichung 8}$$

\mathbf{X}^T in AU (willkürliche Einheit, engl.: *Arbitrary Unit*) ist das gemessene Spektrum zum Zeitpunkt t und der Buchstabe T im Exponenten indiziert eine Matrixtransponierung. Die gesuchte Konzentration des Analyten, in der vorliegenden Arbeit die Masse der versprühten Überzugszubereitung in g , wird mit y bezeichnet und das zugehörige Antwortspektrum mit g^T in AU/g. Bei der SBC Methode werden alle anderen Effekte, die nicht Teile des Signals $y(t) * g^T$ sind und dessen Spektrum überlagern, in \mathbf{R}_N^T als Rauschen zusammengefasst. Für die Bestimmung des Antwortspektrums g^T reichen Marbach zufolge „spektroskopische Expertise“ und „Anwendungswissen“ aus [132]. Um eine allgemein gültige Methode zu entwickeln, wird in der vorliegenden Arbeit repräsentativ für die Filmüberzüge auf den Tabletten aus der Überzugszubereitung ein Film ausgezogen und mittels Raman-Sonde dreifach vermessen. Der Mittelwert dieser Spektren wird für g^T eingesetzt. Da sich dessen Signal-Intensität von dem der im Prozess gemessenen Spektren unterscheidet, muss g^T mit einem Faktor f skaliert werden. Marbach schlägt eine visuelle Skalierung vor. Andere Autoren [133] führten die Skalierung anhand der in Gleichung 9 angegebenen Formel durch, bei der die Bestimmung des Skalierungsfaktors f erfolgt.

$$f = \frac{\max(Film)}{((\max(\mathbf{X1_diff}) + \max(\mathbf{X2_diff})) / 2)} \quad /g \quad \text{Gleichung 9}$$

Die maximale Höhe des Filmspektrums wird mit $\max(Film)$ bezeichnet. Die Berechnung von $\mathbf{X1_diff}$ und $\mathbf{X2_diff}$ wird nach Gleichung 10 bzw. Gleichung 11 durchgeführt:

$$\mathbf{X1_diff} = \frac{\mathbf{X}_{t=Mitte} - \mathbf{X}_{t=0}}{m_{t=Mitte} - m_{t=0}} \quad /AU/g \quad \text{Gleichung 10}$$

$$\mathbf{X2_diff} = \frac{\mathbf{X}_{t=Ende} - \mathbf{X}_{t=Mitte}}{m_{t=Ende} - m_{t=Mitte}} \quad /AU/g \quad \text{Gleichung 11}$$

$\mathbf{X}_{t=0}$, $\mathbf{X}_{t=Mitte}$ und $\mathbf{X}_{t=Ende}$ sind die gemessenen Spektren zu drei Prozesszeitpunkten, nämlich Beginn ($t = 0$), Mitte und Ende. Die zu diesem Zeitpunkt versprühte Masse der Suspension wird mit m bezeichnet. Für die Kalibrierung wird zunächst die Kovarianzmatrix des spektralen Rauschens Σ in AU^2 nach Gleichung 12 berechnet. In diesem Schritt geht mit den Rauschspektren \mathbf{R}_{SNV} mit der Anzahl n bereits vorhandenes Prozesswissen mit in die Kalibrierung ein. Der Index SNV indiziert, dass die Rauschmatrix \mathbf{R} standardisiert wurde. Für die Daten der vorliegenden Arbeit ist diese Datenvorbehandlungsmethode geeigneter als die von Marbach vorgeschlagene Mittenzentrierung.

$$\Sigma = \frac{\mathbf{R}_{SNV}^T * \mathbf{R}_{SNV}}{n - 1} \quad /\text{AU}^2 \quad \text{Gleichung 12}$$

Aus Σ und g wird wie in Gleichung 13 angegeben der Regressionsvektor b mit der Einheit g/AU berechnet.

$$b = \frac{\Sigma^{-1} g}{g^T \Sigma^{-1} g} \quad /g/\text{AU} \quad \text{Gleichung 13}$$

Dieser geht in die Berechnung der vorhergesagten Masse der Überzugszubereitung $y_{Vorhergesagt}$ $/g$ nach Gleichung 14 ein.

$$y_{Vorhergesagt} = y_{AP} + (\mathbf{X}_{Vorhergesagt} - \mathbf{X}_{AP})^T * b \quad /g \quad \text{Gleichung 14}$$

Der Index AP steht für Arbeitspunkt. Er beschreibt den Zeitpunkt des Prozesses, für den die Modellierung optimiert wird. In der vorliegenden Arbeit wird ausschließlich der Arbeitspunkt „Ende“ gewählt, da Prozessendpunkte vorhergesagt werden sollen. Die am Ende der Beschichtung versprühte Masse der Überzugszubereitung wird mit y_{AP} $/g$ bezeichnet und das zum zugehörigen Zeitpunkt gemessene Spektrum $\mathbf{X}_{AP}/\text{AU}$. Die Umsetzung der weitestgehend unbekanntesten SBC-Methode soll auf experimentelle Daten der Arbeit angewandt werden. Im Vergleich zu den bereits beschriebenen, etablierten Datenanalysemethoden wie der PCA oder PLSR gibt es in der Literatur nur wenige Angaben über die Anwendung der SBC. Im Jahr 2005 wurde die Methode in zwei Arbeiten zur Analyse Nahinfrarot-(NIR-)spektroskopischer Daten von Tabletten angewandt [117, 134] und in 2007 zum ersten Mal von Marbach mit SBC bezeichnet [135]. Des Weiteren wurden NIR-Spektren zur Bestimmung von Glukose-Konzentrationen in flüssigen Proben mittels SBC analysiert [119, 136]. Kuligowski et al. verwendeten die Methode zur Auswertung von Chromatogrammen [137, 138] sowie der Bestimmung von Öl-Abbauprodukten [139]. Marbach konnte aus NIR-spektroskopischen Bildern die Verteilungen verschiedener Wirkstoffe in Tabletten messen [140]. Für die Auswertung von NIR-Spektren, die während eines Beschichtungsversuchs aufgenommen wurden, wurde die SBC-Methode erstmalig von Möltgen et al. 2008 verwendet [133]. Sie verglichen die SBC mit der PLSR für die Schichtdickenbestimmung wirkstofffreier Tabletten, die mit dünnen, klaren Überzügen versehen waren. Im Gegensatz zu den anderen, bisher zitierten SBC-Literaturstellen, in denen ausschließlich off-line gemessene Spektren ausgewertet wurden, untersuchten

Möltgen et al. zum ersten Mal in-line erhobene Spektren. Die SBC-Ergebnisse waren mit denen der PLSR vergleichbar. Die Eignung der SBC-Methode für die Auswertung in-line erhobener Raman-Spektren ist bislang nicht untersucht worden. Aufgrund der Vorteile im Kalibrierschritt und der Möglichkeit, bereits vorhandenes Wissen in die Analyse zu integrieren, soll die SBC für die Auswertung verschiedener Datensätze der vorliegenden Arbeit überprüft und bewertet werden. Weiterhin soll die Methode mit den anderen vorgestellten Analyseverfahren verglichen und beurteilt werden.

1.6.2.6 Auswahl der Datenanalysemethode

Für alle Datensätze wird die Datenexploration mittels PCA durchgeführt. Die etablierte Methode PLSR wird als Referenzmethode verwendet, sodass hiermit für alle Daten Kalibriermodelle erstellt werden und Vorhersagen durchgeführt werden. Weiterhin wird abhängig vom Datensatz zwischen den Methoden UVDA, SBC und MCR gewählt.

2 Ziele der Arbeit

Ziel der Arbeit ist die erstmalige Implementierung eines Coaters in einen kontinuierlichen Produktionsprozess mit Überwachung durch eine Raman-Sonde als PAT-Werkzeug.

Die gemessenen Spektren werden zur Vorhersage der Überzugsdicken auf Tabletten, zur Prozessüberwachung sowie zur Bestimmung von Prozessendpunkten ausgewertet. Für die Auswertung der Raman-spektroskopischen Daten werden univariate Analyse sowie unterschiedliche multivariate Datenanalysemethoden verwendet, um Modelle zu erstellen und sie hinsichtlich ihrer Güte zu bewerten. Des Weiteren wird die Eignung der Analysemethoden für eine Prozessüberwachung sowie für eine Endpunktbestimmung der Prozesse beurteilt.

Bei den Beschichtungsversuchen werden unterschiedliche Kern- und Überzugsformulierungen verwendet. Der Einfluss der unterschiedlichen Materialien auf die Raman-Modelle wird untersucht.

Ein weiteres Ziel ist die Überprüfung der Eignung der Raman-Spektroskopie als PAT-Werkzeug bei Beschichtungsversuchen, in denen farbige Überzugzubereitungen verwendet werden. Die Gleichmäßigkeit der Beschichtung farbig überzogener Tabletten wird mittels bildanalytischer Methoden beurteilt.

Erste Beschichtungsversuche sowie Modellbildung erfolgen zunächst im Labormaßstab im BFC 5. Die Ergebnisse werden auf einen Coater am Ende einer kontinuierlichen Produktionslinie (QbCon[®]), dem KOCO 25, übertragen. Es wird geprüft, ob die Beschichtungsversuche auf dem KOCO 25 unterbrechungsfrei sowie ohne die Notwendigkeit manueller Eingriffe durchgeführt werden können. Zudem erfolgt die Untersuchung kritischer Qualitätsattribute von Beschichtungen. In einem definierten Versuchsraum wird eine Optimierung der Coatingprozessparameter durchgeführt, um Tabletten bei Einhaltung vorgegebener Durchsatzraten möglichst gleichmäßig beschichten zu können.

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 Eignung der SBC-Methode zur Auswertung von Raman-Spektren

3.1.1 Einleitung und Datenübersicht

In der Literatur bereits beschriebene, etablierte Datenanalysemethoden wie die PCA oder PLSR, erfordern einen separat erstellten Datensatz für die Modellkalibrierung. Dieser wird dem Autor der SBC-Methode zufolge nicht benötigt, wodurch die Wirtschaftlichkeit der Prozesse erhöht werden kann. Da diese Methode bislang noch nicht zur Auswertung in-line gemessener Raman-Spektren von Tabletten-Beschichtungsversuchen verwendet worden ist, soll zunächst die Eignung der SBC für diese Daten untersucht werden.

Im Folgenden wird die Analysenmethode SBC mit der UVDA und der PLSR verglichen. Die dazu verwendeten Daten wurden während der Beschichtung wirkstofffreier Tabletten (A) sowie koffeinhaltiger Wirkstofftabletten (B) erhoben. Im Labormaßstab wurden die Tablettenkerne mit einer weißen, TiO₂ enthaltenden Überzugzubereitung beschichtet. Der auf die Gesamt-Feststoffmasse bezogene Anteil von TiO₂ betrug bei Versuch A 25 % und bei Versuch B 15 %. TiO₂ wurde aufgrund seiner starken Raman-Aktivität zugegeben (1.4.2.2). Die berechnete Schichtdicke der beschichteten, wirkstofffreien Tabletten (A) betrug 80 µm und die der beschichteten Koffein-Tabletten (B) 70 µm. Es wurden jeweils zwei Beschichtungsversuche (A1, A2, B1, B2; Nummerierung entspricht der Reihenfolge der Versuche) durchgeführt. Bei der Modellierung wurden die gemessenen Spektren und die Massen der versprühten Suspension verwendet. Die versprühte Masse der Überzugzubereitung wurde als Surrogat-Parameter für die Schichtdicke auf den Tabletten verwendet. Um während der Beschichtung konstante Sprühdichten sicherzustellen, wurde die Masseabnahme der Suspension protokolliert und eine lineare Regression durchgeführt. Dieses Vorgehen war bei allen Versuchen dieser Arbeit gleich. Die Datensätze A1 und B1 wurden zur Erstellung der Kalibriermodelle verwendet. Sie umfassen die aufgenommenen Spektren ab Beginn des Sprühvorgangs bis zum letzten Zeitpunkt der Sprühphase. Somit kann gewährleistet werden, dass der Versuchsraum vollständig abgedeckt ist. Nach der Kalibrierung wurde eine interne Kreuzvalidierung durchgeführt. A2 und B2 wurden als Vorhersage-Datensätze verwendet.

Abbildung 3 zeigt die während der Beschichtungsversuche A1 und B1 aufgenommenen Raman-Spektren zu Prozessbeginn (hellgrau), -mitte (mittelgrau) und -ende (schwarz).

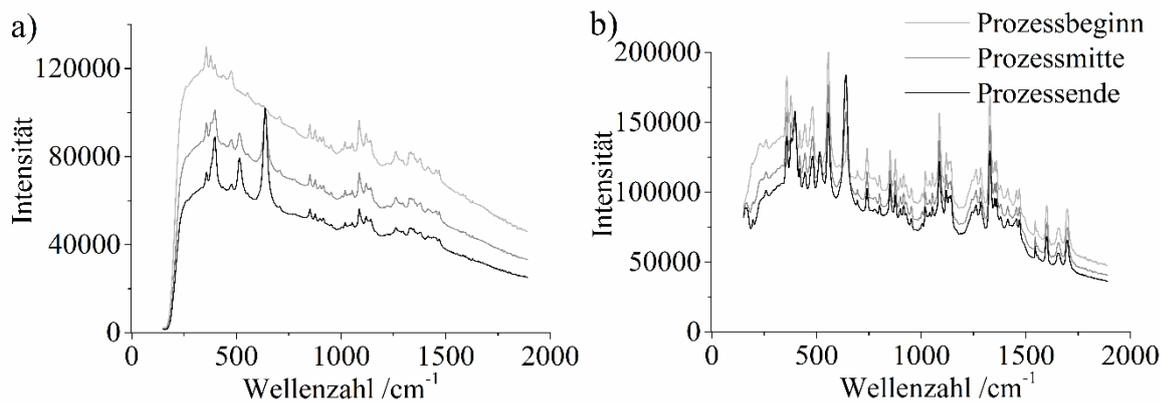


Abbildung 3: Intensitätsänderung der Raman-Spektren wirkstofffreier Tabletten A1 (a) und koffeinhaltiger Tabletten B1 (b) zu Prozessbeginn (hellgrau), -mitte (mittelgrau) und -ende (schwarz)

Die auf der Ordinate dargestellte Intensität gibt absolute Werte an. Die zu Prozessbeginn gemessenen Spektren entsprechen denen der Tablettenkerne, da zu diesem Zeitpunkt keine Überzugszubereitung versprüht worden war. Die zum Ende der Prozesse aufgenommenen Spektren entsprechen denen der beschichteten Tabletten. Die Intensitäten der unbehandelten Spektren (Abbildung 3 a) nehmen mit zunehmendem Auftrag der Überzugszubereitungen fast linear ab. Während des Prozesses bilden sich drei Peaks hoher Intensitäten zwischen 350 und 650 cm^{-1} . Weitere Veränderungen des Spektrums können anhand der unbehandelten Spektren nicht eindeutig bestimmt werden. In Abbildung 3 b) können für B1 bereits zu Prozessbeginn ausgeprägte Raman-Peaks beobachtet werden. Diese können dem Wirkstoff Koffein zugeordnet werden, der stark Raman-aktiv ist [141].

3.1.2 Datenaufbereitung

3.1.2.1 Ausreißeranalyse

In der Arbeit werden echte Ausreißer von moderaten Ausreißern unterschieden, wobei nur echte Ausreißer von der weiteren Datenanalyse ausgeschlossen werden. Diese werden durch zwei Testverfahren, dem DModX-Test und dem Hotellings T^2 -Test als Ausreißer identifiziert und sind erklärbar, da sie z. B. aufgrund einer externen Prozessstörung zustande gekommen sind. Moderate Ausreißer entstehen aufgrund systembedingter Schwankungen und sollten nicht ausgeschlossen werden, da sie zur Robustheit der Modelle beitragen.

Die Datenexploration erfolgte für alle Versuche der Arbeit mittels PCA. Beide Kalibrierdatensätze (A1 und B1) wurden auf Ausreißer untersucht. Mögliche Ausreißer in den Vorhersagedatensätzen A2 und B2 wurden nicht ausgeschlossen, um die Modelle auf Robustheit zu prüfen. Beim DModX-Test werden die Summen der Elemente der Residualmatrix reihenweise betrachtet. Hohe DModX-Werte deuten auf eine schlechte Modellgüte hin. Die Ergebnisse des DModX-Tests sind in Abbildung 4 dargestellt.

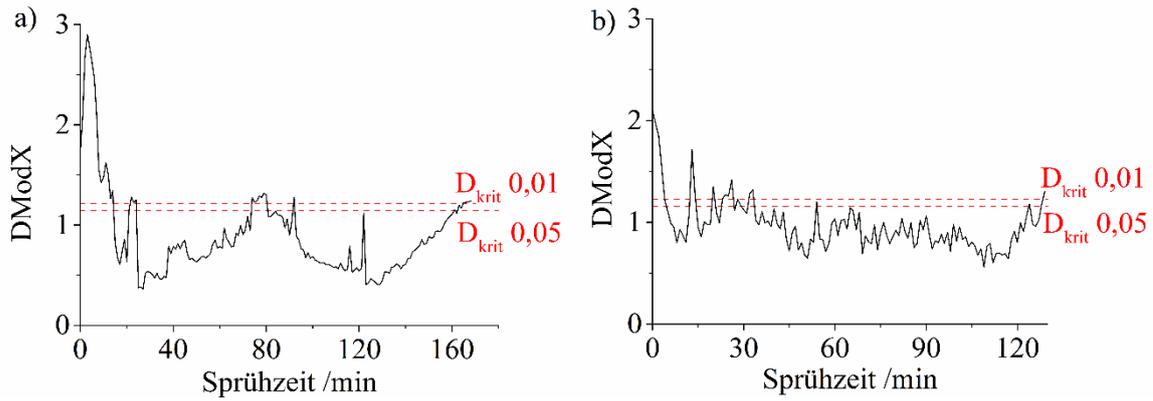


Abbildung 4: Ergebnisse des DModX-Tests für die Datensätze A1 (a) und B1 (b) auf zwei Signifikanzniveaus $\alpha = 0,01$ und $\alpha = 0,05$

Auf den Abszissen sind die Sprühzeiten in min aufgetragen. Die Ordinaten zeigen abhängig vom Prozesszeitpunkt den Abstand des Residualwerts zum Modell. Die rot eingezeichneten D_{krit} -Linien markieren den maximal tolerierbaren Abstand der Variablen zu den Modellen, die auf den zwei Signifikanzniveaus $\alpha = 0,01$ und $\alpha = 0,05$ erstellt worden sind. Werte, die diese Linie um Faktor zwei überschreiten, könnten echte Ausreißer sein. Bei allen anderen handelt es sich meist um moderate Ausreißer.

Bei beiden Prozessen nehmen die Residualwerte der Spektren zum Modell große Werte an. Beim wirkstofffreien Datensatz A1 werden die ersten 14 min als Ausreißer erkannt, wohingegen die Residualwerte von B1 die D_{krit} -Linien nach 5 min nicht überschreiten. Da beim DModX-Test bereits moderate Ausreißer auffallen, wurde als weiterer Test ein Hotellings T^2 -Test durchgeführt. Die den Variablen zugehörigen T^2 -Werte sind Skalare und stellen die Summe der Faktorwerte dar. Das Ergebnis des Hotellings T^2 -Tests für A1 und B1 zeigt Abbildung 5, in der die T^2 -Werte der Variablen gegen die Sprühzeit in min aufgetragen sind.

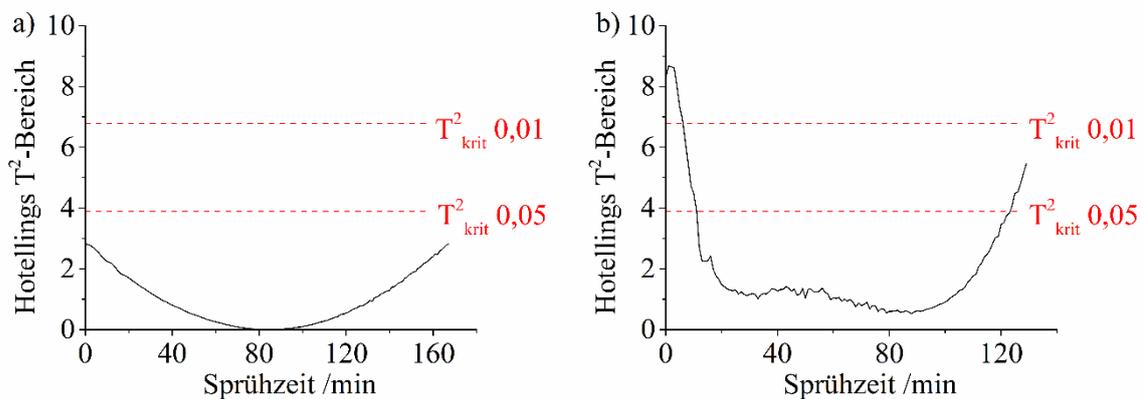


Abbildung 5: Ergebnisse des Hotellings T^2 -Tests für die Datensätze A1 (a) und B1 (b) auf zwei Signifikanzniveaus $\alpha = 0,01$ und $\alpha = 0,05$

Für A1 kann erwartet werden, dass 99 % der Werte durch das Modell erklärt werden. Dahingegen wurden für B1 auch bei diesem Test die Werte der ersten 5 min als Ausreißer identifiziert und könnten ausgeschlossen werden, was durch das Überschreiten der Linien

T^2_{krit} 0,01 bzw. 0,05 indiziert ist. Obwohl während der Durchführung des Experiments keine Störung aufgefallen ist, können die bei den Ausreißertests als solche angezeigten Werte erklärt werden.

Die gemessenen Raman-Spektren setzen sich aus dem Gesamtsignal der Tablettenkerne und dem der aufgetragenen Überzugszubereitung zusammen. Bei Versuch A1 wurden wirkstofffreie Tablettenkerne besprüht, deren Raman-Spektren Peaks mit geringen Intensitäten aufweisen. Mit fortschreitender Prozesszeit wurden diese vom Signal des Überzugsmaterials überdeckt (Abbildung 3 a). Die im Modell enthaltene Information besteht somit vor allem aus dem Signal der Sprühflüssigkeit. Da es einige Minuten dauerte, bis alle Tabletten von A1 mit einer Schicht der Überzugszubereitung bedeckt waren, werden die ersten Datenwerte im DModX-Test als moderate Ausreißer erkannt. In der Hotellings T^2 -Abbildung wird jedoch deutlich, dass es sich hierbei nicht um echte Ausreißer handelt.

Im Gegensatz sind die Peaks der bei Versuch B1 verwendeten, koffeinhaltigen Tablettenkerne stärker ausgeprägt (Abbildung 3 b). Obwohl sich aufgrund der Überzugszubereitung neue Peaks bildeten, sind die Signale der Tablettenkern-Materialien auch nach Prozessende deutlich erkennbar. Sie überlagern sich in einigen Bereichen mit den Banden, die auf die Überzugsformulierung zurückzuführen sind. Dabei überdeckt das Signal des Überzugsmaterials einige schwach ausgeprägte Koffein-Peaks. Ein im Vergleich zu A1 größerer Teil der im Modell enthaltenen Information ist somit auf die Tablettenkerne zurückzuführen. Besonders zu Prozessbeginn können die Ausreißertests nicht genau zwischen den Signalen der Kerne und des Überzugs unterscheiden. Bei der späteren Vorhersage unbekannter Daten muss beachtet werden, dass die ersten Minuten dieses Beschichtungsprozesses nicht zuverlässig vorhergesagt werden können. Hier muss der Anwender selbst entscheiden, ob diese Datenpunkte ausgeschlossen werden sollen. In der vorliegenden Arbeit wurden diese Punkte für keinen der Versuche ausgeschlossen, da die Modelle hinsichtlich ihrer Güte für eine Prozessendpunkt-Erkennung beurteilt wurden.

In der vorliegenden Arbeit wurden alle Datenpunkte, die vom DModX-Test und vom Hotellings-Test als Ausreißer identifiziert wurden, vor einem möglichen Ausschluss einzeln überprüft. Hierzu wurden diese Punkte mit während der Prozesse manuell notierten Auffälligkeiten verglichen. Von der weiteren Analyse wurden nur die erklärbaren Ausreißer ausgeschlossen. Diese wurden beispielsweise durch Berührungen des Messsystems oder durch Interferenz von Raumlicht verursacht. Da jedoch während der Durchführung der Experimente A1 bzw. B1 keine Störungen auftraten, wurde von der weiteren Analyse kein Datenpunkt ausgeschlossen.

3.1.2.2 Datenvorbehandlung und Auswahl eines spektralen Bereiches

Die Raman-Spektren der Datensätze A und B wurden standardisiert. Weiterhin wurde ausschließlich vor Durchführung der PCA und der PLSR eine Mittenzentrierung durchgeführt.

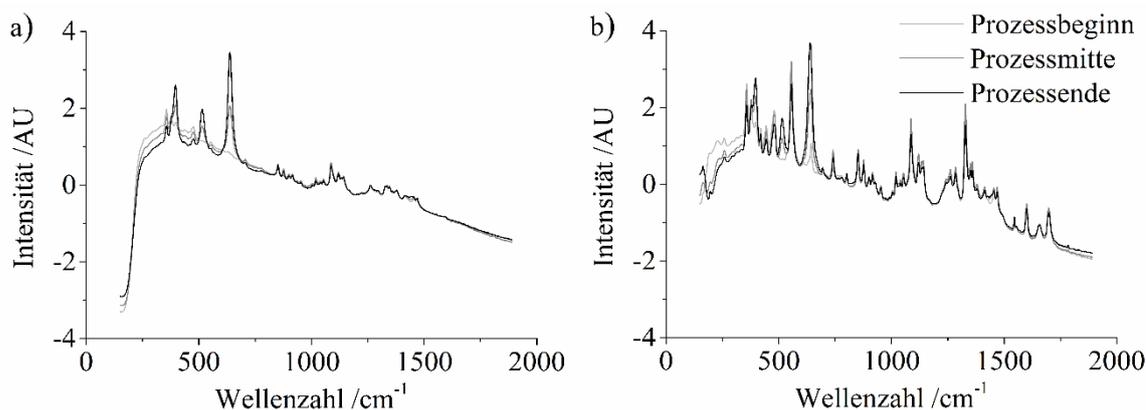


Abbildung 6: Intensitätsänderung der standardisierten Raman-Spektren wirkstofffreier Tabletten (A1, a) und koffeinhaltiger Tabletten (B1, b) zu Prozessbeginn (hellgrau), -mitte (mittelgrau) und -ende (schwarz)

In den standardisierten Spektren des Versuchs A1 (Abbildung 6 a) ist zu erkennen, dass das Spektrum der Tablettenkerne zu Prozessbeginn keine intensiven Raman-Peaks aufweist. Die Form des zu Prozessende gemessenen Spektrums ist vor allem durch die Materialien der Überzugszubereitung bestimmt, welche das Weißpigment TiO_2 in der Anatase-Modifikation enthielt. Aufgrund seiner starken Raman-Aktivität führt TiO_2 zur Bildung charakteristischer Peaks. Abbildung 7 a) stellt das standardisierte Mittelwertsspektrum aus drei Messungen von TiO_2 dar.

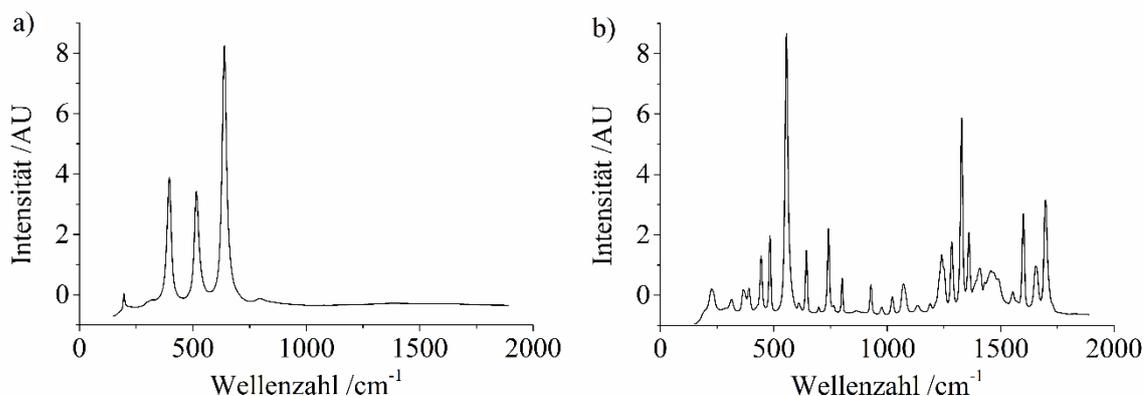


Abbildung 7: Standardisierte Spektren von TiO_2 in der Anatase Modifikation (a) und von Koffein-Anhydrat (b)

Die drei intensiven TiO_2 Peaks entstehen bei 396, 515 und 638 cm^{-1} . Sie sind auch in den standardisierten Spektren des Versuchs B1 (Abbildung 6 b) erkennbar. Hier überlagern sie sich jedoch teilweise mit den durch die Kernmaterialien verursachten Peaks. In den Spektren des Versuchs A1 sind in den Wellenzahl-Bereichen unterhalb von etwa 340 cm^{-1} und oberhalb von etwa 700 cm^{-1} nur geringfügige Änderungen zu beobachten. Diese Bereiche könnten deshalb vom Modell ausgeschlossen werden.

Im Gegensatz dazu ändern sich die Intensitäten der Spektren des Versuchs B1 über den ganzen gemessenen Wellenzahlenbereich (Abbildung 6 b). Aufgrund des Koffeins entstehen viele scharfe Raman-Banden. Die Intensitätszunahme der drei TiO_2 -Peaks bei

396, 515 und 638 cm^{-1} während des Prozesszeitraums kann auch hier beobachtet werden. Für B1 können diese Peaks jedoch nicht eindeutig von den umliegenden Peaks getrennt werden. Dies kann auf das Koffein zurückgeführt werden, dessen Spektrum in Abbildung 7 b) gezeigt ist. Es verursacht in den angrenzenden Wellenzahlen die Bildung intensiver Raman-Peaks, wie z.B. bei 391, 441, 483, 555 und 647 cm^{-1} [141].

Um eine rationale Auswahl der zu untersuchenden Wellenzahlenbereiche zu treffen, wurden PCAs durchgeführt. Anschließend wurden die Faktorladungen untersucht, da diese das Ausmaß der Korrelation zwischen den Ausgangsvariablen und der jeweiligen Hauptkomponente beschreiben. Ziel war die Identifikation der Wellenzahlenbereiche, in denen die Faktorladungen besonders große oder kleine Werte aufwiesen, da die Variablen hier positiv oder negativ mit den Hauptkomponenten korrelieren. In Abbildung 8 sind die Faktorladungen p1 (schwarz) und p2 (grau) dargestellt, die der ersten und zweiten Hauptkomponente zugeordnet sind.

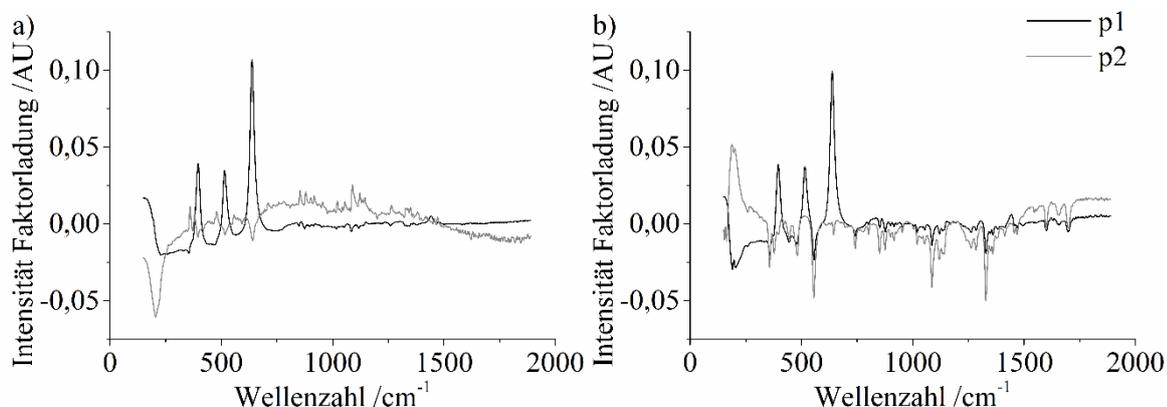


Abbildung 8: Faktorladungen p1 (schwarz) der ersten und p2 (grau) der zweiten Hauptkomponente für die Datensätze A1 (a) und B1 (b)

Für beide Datensätze, A1 und B1, erreicht die Faktorladung der ersten Hauptkomponente (p1) größere Intensitäten als die der zweiten (p2). Bei beiden Datensätzen wird die Form von p1 hauptsächlich von drei Peaks bestimmt. Dessen Maxima liegen bei denselben Wellenzahlen, bei denen TiO_2 Raman-Aktivität zeigt. Die erste Hauptkomponente kann somit mit der zunehmenden Menge an TiO_2 während des Beschichtungsprozesses korreliert werden. Für A1 sollte somit im multivariaten Kalibriermodell mindestens der Wellenzahlenbereich zwischen etwa 350 und 700 cm^{-1} eingeschlossen werden.

Während p1 für beide Datensätze Maximalwerte größer als 0,1 annimmt, ist für A1 kein p2-Wert größer als 0,03. Dies bedeutet, dass die Variablen dieses Datensatzes vor allem mit der ersten Hauptkomponente korrelieren. Diese Auswertung gibt bereits einen ersten Hinweis zur Auswahl der Anzahl der im Modell zu enthaltenen Hauptkomponenten. Anders ist es beim Datensatz B1. Hier erreichen auch die Faktorladungen p2 vergleichbar große Werte. Zudem korrelieren sie ab 380 cm^{-1} negativ mit der zweiten Hauptkomponente. Raman-Spektren, die aufgrund des Koffeins im Tablettenkern entstehen, verlieren durch den Auftrag des Überzugs an Intensität. Für die Modellierung kann die Information sowohl zu- als auch abnehmender Peaks verwendet werden. Für die univariate Analyse sollte bevorzugt eine Wellenzahl ausgewählt werden, bei der die Intensitätsänderung des Peaks

besonders groß ist. Deshalb soll ein für TiO_2 charakteristischer Peak ausgesucht werden. Die univariate Analyse sollte bei der Wellenzahl 638 cm^{-1} durchgeführt werden, da sich dieser Peak am intensivsten verändert.

In den multivariaten Kalibriermodellen wird der gesamte gemessene Bereich von 150 bis 1890 cm^{-1} der Datensätze A1 und B1 berücksichtigt.

3.1.3 Kalibrierung und Validierung

Für die Datensätze A1 und B1 wurden mittels SBC, PLSR mit einer bzw. zwei LV und UVDA Kalibriermodelle erstellt. Anschließend wurde eine Kreuzvalidierung durchgeführt. Für die Erstellung der UVDA-Modelle wurden die Intensitätszunahmen der Peaks von A1 und B1 bei 638 cm^{-1} abhängig von der versprühten Masse der Überzugszubereitung ausgewertet. Für die Erstellung der PLSR- und SBC-Modelle wurden die Spektren im gesamten gemessenen Wellenzahlenbereich von 150 bis 1890 cm^{-1} berücksichtigt. Die Erstellung der Kalibriermodelle mit der weniger bekannten SBC-Methode soll am Beispiel des Datensatzes A1 detaillierter erklärt werden. Die zugrunde liegenden Gleichungen sind in den Abschnitten 1.6.2.5 und 6.4.3.5/6.4.3.5 angegeben.

In den Original-SBC-Publikationen [134, 135] führt der Autor die Skalierung des Antwortspektrums g visuell durch. Um Fehler aus einer rein visuellen Auswertung zu vermeiden, sollte dieser Schritt in der vorliegenden Arbeit mathematisch erfolgen. Deshalb wurden die im Abschnitt 1.6.2.5 angegebenen Gleichungen 5 bis 7 verwendet. Aus den Gleichungen kann abgeleitet werden, dass diese eine Linearität der Signalveränderungen voraussetzen. Deshalb sollte überprüft werden, ob sich die Intensitäten der Raman-Spektren während der ersten und der zweiten Hälfte des Prozesses gleich stark verändern. Hierfür wurden die folgenden Berechnungen durchgeführt.

Während des Versuchs A1 wurden in 169 min 1897 g Überzugszubereitung versprüht. Der Beginn des Sprühprozesses wird mit $t = 0$ festgelegt. Das erste gemessene Spektrum stellt somit das Signal der Tablettenkerne dar. Während des Prozesses wurde die Masseabnahme der Überzugszubereitung manuell dokumentiert und es wurde eine lineare Regression durchgeführt. Da während des Sprühprozesses keine Unterbrechungen aufgetreten sind, kann angenommen werden, dass nach der Hälfte der Prozesszeit ($t = 84 \text{ min}$) 949 g Überzugszubereitung versprüht worden sind und zu Prozessende ($t = 169 \text{ min}$) 1897 g.

Zunächst werden die Differenzen der Spektren zwischen 0 und 84 min, $X1_diff$, und zwischen 85 und 169 min, $X2_diff$ (Gleichung 10 und Gleichung 11) berechnet. Beide werden jeweils durch 949 g dividiert, was der versprühten Masse zur Prozessmitte entspricht. Beim Auftrag dieser Spektren gegen die Wellenzahlen überlagern sich die Peakmaxima von $X1_diff$ und $X2_diff$ (Abbildung 9). Hieraus wird gefolgert, dass sich die Peakintensitäten während der ersten und zweiten Hälfte des Prozesses gleich stark verändern.

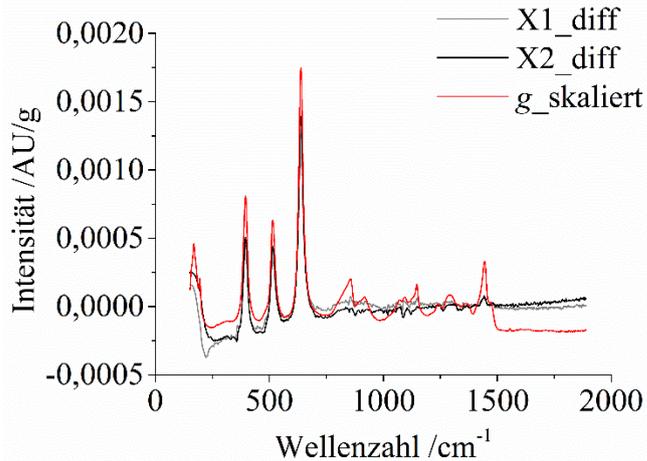


Abbildung 9: Intensitäten der Spektren *X1_diff* (grau) und *X2_diff* (schwarz) sowie mit Faktor 4420 g skaliertes Antwortspektrum *g* (rot)

Anschließend erfolgt die Bestimmung des Antwortspektrums *g*. Hierfür soll eine wiederholbare Methode entwickelt werden, da nicht davon auszugehen ist, dass jeder Anwender über „spektroskopische Expertise“ [132] verfügt. Deshalb wird für *g* wie in Abschnitt 1.6.2.5 beschrieben, das Spektrum eines aus der Überzugszubereitung ausgezogenen Films verwendet. Es repräsentiert den auf den Tabletten aufgetragenen Film. Anschließend muss *g* mit einem Faktor *f* skaliert werden, bis dessen Spektrum die Spektren von *X1_diff* und *X2_diff* so genau wie möglich überlagert (Abbildung 9, rote Linie). Nach Gleichung 9 wurde $f = 5747 \text{ g}$ berechnet. Der hieraus resultierende RMSEC ist 17,48 %. Dieser Kalibrierfehler ist zu groß, um auf diesem Modell basierend Vorhersagen durchzuführen. Bei der Durchführung der SBC nach Literaturangaben würde diese Methode somit nicht zur Auswertung der vorhandenen Raman-Spektren geeignet sein.

Deshalb wurde in einem weiteren Schritt eine iterative Optimierung durchgeführt, um einen kleinstmöglichen RMSEC-Wert zu erhalten. Hierzu wurde eine Zählschleife programmiert, die nach Erreichen eines minimalen RMSEC-Wertes automatisch beendet wurde (6.4.3.5). Mit einem Skalierungsfaktor von 4420 g konnte ein RMSEC von 0,58 % berechnet werden (Tabelle 1). Somit konnte das SBC-Modell für eine Vorhersage genutzt werden.

Der sich bei der SBC-Analyse anschließende Schritt ist die Berechnung der Kovarianzmatrix Σ nach Gleichung 12, bei der bereits vorhandenes Prozesswissen in die Auswertung implementiert wird. Die Bewegung der Coatertrommel sowie während des Prozesses auftretende Temperaturschwankungen können als mögliche Störfaktoren der gemessenen Spektren betrachtet werden. Deshalb wurden die während des Trocknungsschrittes aufgenommenen Spektren als Rauschmatrix **R** verwendet. Während der Trocknung wurde die Prozesstemperatur erhöht und die Umdrehungsgeschwindigkeit der Trommel erniedrigt. Somit enthielten die Spektren Informationen über diese Einflussfaktoren. Im letzten Schritt der Kalibrierung wird der Regressionskoeffizient *b* nach Gleichung 13 berechnet. In Abbildung 10 sind die gleitenden Mittelwerte über 50 Werte von *b* gegen die Wellenzahlen aufgetragen.

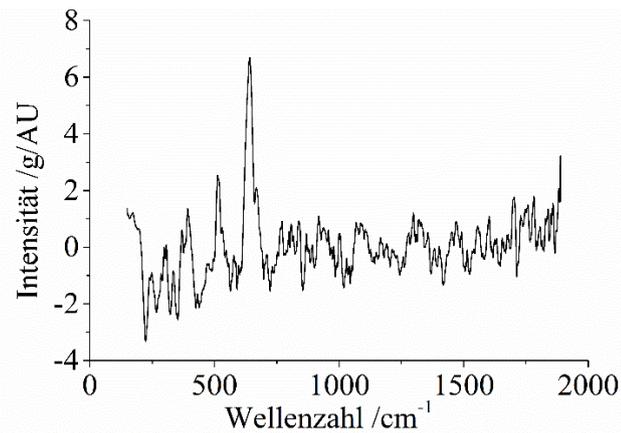


Abbildung 10: Regressionskoeffizient b , gleitende Mittelwerte über 50 Werte

Der Regressionskoeffizient b enthält neben dem im Modell abgeschätzten Signal auch das Rauschen. Deshalb kann nur der intensiv ausgeprägte TiO_2 -Peak bei 638 cm^{-1} deutlich erkannt werden. Dies steht im Gegensatz zu den in Abbildung 8 a) dargestellten Faktorladungen der PLSR, bei der nur das Signal enthalten ist.

Die beschriebenen Schritte wurden auch bei der Erstellung des Kalibriermodells für den Datensatz B1 durchgeführt. Auch hier war die Intensitätszunahme der Spektren für die erste und zweite Hälfte der Prozesszeit gleich. Der RMSEC, der mittels eines berechneten Skalierungsfaktors von 3707 g erhalten wurde, war $2,22 \%$. Obwohl dieser Fehler akzeptabel ist, konnte die Skalierung mit einem Faktor $f = 3600 \text{ g}$ optimiert werden, um einen RMSEC-Wert von $0,85 \%$ zu erhalten. Für die vorhandenen Daten kann somit nicht darauf verzichtet werden, einen Kalibrierdatensatz zu erheben. Das für A1 erstellte Modell kann ohne Optimierung nicht zur Vorhersage verwendet werden. Dies steht im Widerspruch zu der vom SBC-Autor vorgeschlagenen Methode, auf den Kalibrierschritt zu verzichten und ist für die gezeigten Daten nicht sinnvoll umsetzbar. Die Ergebnisse zeigen, dass ein Optimierungsschritt trotz der Berechnung des Antwortspektrums g notwendig ist. Dies steht im Gegensatz zu dem von Marbach vorgeschlagenen Vorgehen, die Skalierung visuell durchzuführen. Auch die von Möltgen et al. vorgeschlagene Berechnung von g nach den Gleichungen 5 bis 7 könnte entfallen und der Optimierungsschritt direkt durchgeführt werden, was eine schnellere und effizientere Modellierung zur Folge hat. In der vorliegenden Arbeit wurde das Antwortspektrum dennoch zunächst berechnet, um die Ansätze für weitere Datensätze vergleichen und beurteilen zu können.

Tabelle 1 fasst die berechneten Größen zur Beurteilung der entsprechenden Modell-Güte zusammen. Da bei der SBC-Methode nicht alle Spektren im Kalibrierschritt berücksichtigt werden, konnten hierbei das Vorhersagemaß sowie der RMSECV nicht berechnet werden (1.6.2.5). Die Angabe der mittleren RMSE-Werte erfolgt zur besseren Vergleichbarkeit prozentual auf die Masse der gesamten versprühten Suspension bezogen.

Tabelle 1: Gütemaße der Kalibrier- und Validiermodelle von A1 und B1

Datensatz	Methode	R ²	Q ²	RMSEC /%	RMSECV /%
A1	SBC	0,9998	-	1,34	-
	PLSR (1 LV)	0,9998	0,9998	0,36	0,36
	PLSR (2 LV)	0,9999	0,9999	0,31	0,31
	UVDA 638 cm ⁻¹	0,9996	0,9996	0,58	0,58
B1	SBC	0,9996	-	0,85	-
	PLSR (1 LV)	0,9962	0,9962	1,82	1,81
	PLSR (2 LV)	0,9995	0,9995	0,65	0,65
	UVDA 638 cm ⁻¹	0,9964	0,9963	1,75	1,79

Mit allen Kalibriermodellen können mehr als 99,62 % der Gesamtvarianz der Daten beschrieben werden. Auch die Vorhersagegenauigkeiten der Modelle sind hoch ($Q^2 \geq 0,9962$). Kein RMSE-Wert ist größer als 1,82 %. Die RSME-Werte aus Kalibrierung (C) und Validierung (CV) weisen gleiche oder ähnliche Werte auf. Dies ist ein Hinweis darauf, dass die Modelle nicht über- oder unterangepasst sind.

Alle R² und Q²-Werte des Datensatzes A1 sind größer als 0.999. Die kleinsten Fehler werden mittels PLSR mit einer (RMSEC/ CV = 0,36 %) bzw. zwei LV (RMSEC/ CV = 0,31 %) erhalten. Zur Vorhersage soll das Kalibriermodell PLSR (1 LV) genutzt werden, da sich die Werte von R² und Q² durch das Hinzufügen einer zweiten LV nur geringfügig vergrößern. Diese Entscheidung wird anhand der Faktorladungen bestätigt, da die Spektren vor allem mit der ersten Hauptkomponente korrelieren (3.1.2.2). Die aus der UVDA bei 638 cm⁻¹ erhaltenen RMSE-Werte sind 0,58 % und somit um Faktor 1,6 größer als die aus der PLSR (1 LV). Noch größer (Faktor 3,7) ist der mittels SBC-Methode berechnete RMSEC mit 1,34 %.

Auch für den Datensatz B1 führt die PLSR zu den kleinsten Fehlerwerten. Hier werden für einen RMSEC bzw. RMSECV von 0,65 % jedoch zwei Hauptkomponenten benötigt. Durch das Hinzufügen einer zweiten LV vergrößern sich auch Bestimmtheitsmaß und Vorhersagemaß von 0,9962 auf 0,9995. Dass die zweite Hauptkomponente bei diesem Datensatz viel Information enthält, kann auch aus den Faktorladungen abgeleitet werden (3.1.2.2). Zur Vorhersage der unbekanntenen Daten B2 soll das PLSR-Modell mit zwei LV verwendet werden.

Der mittels SBC berechnete RMSEC-Wert von 0,85 % ist vergleichbar. Das Bestimmtheitsmaß dieses Kalibriermodells ist geringfügig (0,1 %) größer als das der PLSR (2LV).

Die größten Fehler für B1 wurden mittels UVDA erhalten. Der RMSEC-Wert betrug 1,75 % und der RMSECV-Wert 1,79 %. Für den Datensatz B1 ist diese Methode am wenigsten geeignet. Es stellt sich die Frage, warum die UVDA von A1 zu kleineren Fehlern führt. Dies kann anhand der Spektren in Abbildung 6 erklärt werden. Für A1 können während der

Beschichtung die Peaks des Überzugmaterials eindeutig identifiziert werden, da das Kernmaterial nicht stark Raman-aktiv ist. Bei B1 sind im Gegensatz hierzu zwischen 391 und 647 cm^{-1} Koffein-Peaks erkennbar. Einige dieser Banden werden vom in der Überzugsformulierung erhaltenen TiO_2 überdeckt. Dennoch weist der TiO_2 -Peak bei 638 cm^{-1} eine so hohe Intensität auf, dass er die durch das Koffein verursachten Peaks überdeckt. In Abbildung 11 ist die Intensitätsänderung des 638 cm^{-1} -Peaks während der Beschichtung dargestellt. Damit diese besser gesehen werden kann, ist das Raman-Spektrum jeder zehnten Minute dargestellt.

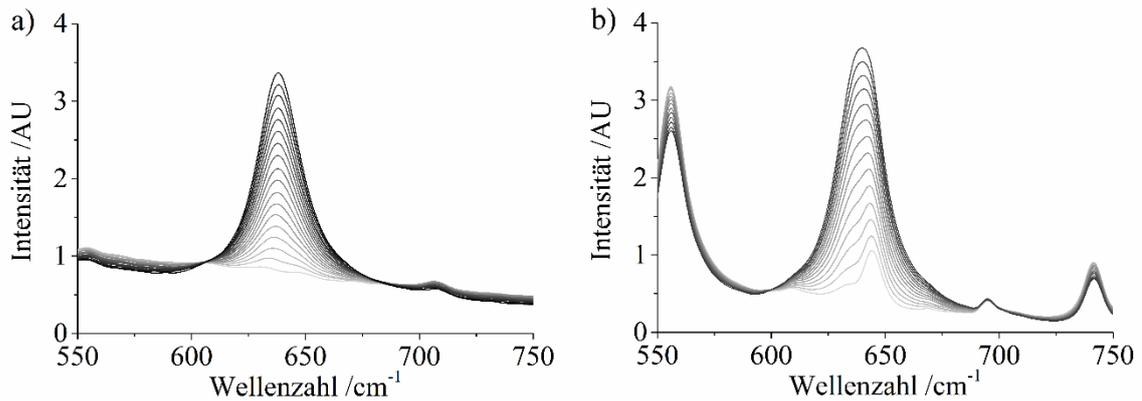


Abbildung 11: Intensitätsänderung jedes zehnten Spektrums bei 638 cm^{-1} für A1 (a) und B1 (b), von hellgrau (Prozessbeginn) nach schwarz (Prozessende)

Das Spektrum mit der hellsten Linie kann dem Tablettenkern zu geordnet werden. Bei 638 cm^{-1} zeigen die Tablettenkerne von A1 (a, links) zu Prozessbeginn keine Raman-Aktivität. Während der Beschichtung entsteht durch das Auftragen des Überzugmaterials ein Peak. Die Peakzunahme ist linear, weshalb die lineare Regression der UVDA bei dieser Wellenzahl in kleinen Fehlerwerten resultiert. Beim Spektrum des Datensatzes B1 (b, rechts) kann hingegen bereits zu Prozessbeginn ein Peak bei 647 cm^{-1} beobachtet werden. Dieser wird während des Prozesses vom TiO_2 -Peak bei 638 cm^{-1} überdeckt. Es kommt zu einer Verschiebung der Bande, sodass bei der UVDA die Intensitätsänderung des Spektrums bei dieser Wellenzahl nicht linear ist, was in höheren RMSE-Werten resultiert.

Für A1 und B1 führt die Auswertemethode PLSR zu den kleinsten Fehlerwerten. Es ist an dieser Stelle nachdrücklich zu bemerken, dass auch alle anderen Modelle mit Fehlern unter 2 % akzeptabel sind. Diese Abweichung wird bei einer nicht-funktionalen Beschichtung wie der für A und B verwendeten als geringfügig beurteilt, sodass alle Kalibriermodelle zur Vorhersage neuer Daten verwendet werden können.

3.1.4 Vorhersage

Für die Vorhersage werden die Raman-Spektren der Datensätze A2 und B2 verwendet. Vorhergesagt wird die bei den Versuchen A2 und B2 versprühte Masse der Überzugszubereitung. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 2. Um die Güte der Vorhersage zu beurteilen, wurden der mittlere Vorhersagefehler RMSEP und Δ_{Ende} als Maß für die Genauigkeit der Endpunktbestimmung berechnet.

Tabelle 2: Gütemaße für die Vorhersage der Datensätze A1 und B1

Datensatz	Methode	RMSEP /%	Δ_{Ende} /%
A2	SBC	2,00	+2,43
	PLSR (1 LV)	3,09	+4,83
	UVDA 638 cm ⁻¹	2,97	+4,95
B2	SBC	0,96	-1,54
	PLSR (2 LV)	4,56	-3,51
	UVDA 638 cm ⁻¹	2,35	-6,41

Die kleinsten mittleren Vorhersagefehler werden für beide Datensätze mittels SBC-Methode erhalten. Der berechnete RMSEP für A2 beträgt 2,00 % und für B2 0,96 %. Eine UVDA führt zu den nächstgrößeren RMSEP-Werten 2,97% (A2) bzw. 2,35 % (B2). Im Gegensatz zum Kalibrierungsschritt, bei der die kleinsten RMSEP mittels PLSR berechnet werden, führt diese Methode bei der Vorhersage zu den größten Fehlern. Die mittleren Vorhersagefehler betragen 3,09 % für A2 und 4,56 % für B2. Der für A2 mittels PLSR erhaltene RMSEP ist mit den anderen Fehlern vergleichbar, für B2 aber um den Faktor 1,9 höher als der aus der UVDA erhaltene Fehler.

Für A2 wurden alle Prozessendpunkte überschätzt und für B2 unterschätzt. Diese Abweichungen und die im Vergleich zu den Kalibriermodellen größeren PLSR-Fehler können damit erklärt werden, dass sich die Raman-Spektren von A2 und B2 von A1 und B1 geringfügig unterscheiden. Hieraus folgt eine schlechtere Vorhersagegenauigkeit. Die Beschichtungsversuche wurden an unterschiedlichen Tagen durchgeführt. Dies könnte zu einer größeren Variabilität des Raman-Spektrometers geführt haben, da die Anregungsquelle altern kann und die Laserleistung Intensitätsunterschiede aufweisen kann. Wahrscheinlicher ist jedoch, dass diese Unterschiede prozessbedingt sind.

Tabelle 2 zeigt, dass mittels SBC nicht nur die kleinsten RMSEP erhalten werden. Diese Methode bestimmt auch die Prozessendpunkte am genauesten. Die Abweichungen betragen +2,43 % für A2 bzw. -1.54 % für B2. Am ungenauesten wurden die Prozessendpunkte vorhergesagt, die mittels UVDA berechnet wurden (+4,95 % bzw. -6,41 %).

Anhand von Gleichung 14 wird deutlich, warum die SBC Prozessendpunkte am genauesten bestimmen kann. Diese Gleichung, die für die Vorhersage verwendet wird, ist für einen bestimmten „Arbeitspunkt“ (AP) optimiert. Um anhand der gemessenen Spektren die Massen der Überzugszubereitungen für A2 und B2 vorherzusagen, werden für y_{AP} die Gesamtmassen verwendet, die bei A1 und B1 zum jeweiligen Prozessende versprüht worden sind. Somit sind die SBC-Modelle hinsichtlich eines bestimmten Prozesspunkts optimiert.

Weiterhin sollte untersucht werden, ob die verwendeten Methoden auch zur Verfolgung der Prozesse eingesetzt werden können. Das Ergebnis stellt Abbildung 12 dar. Hier sind die mit den unterschiedlichen Methoden vorhergesagten Massen der Überzugszubereitungen gegen die versprühten Massen aufgetragen.

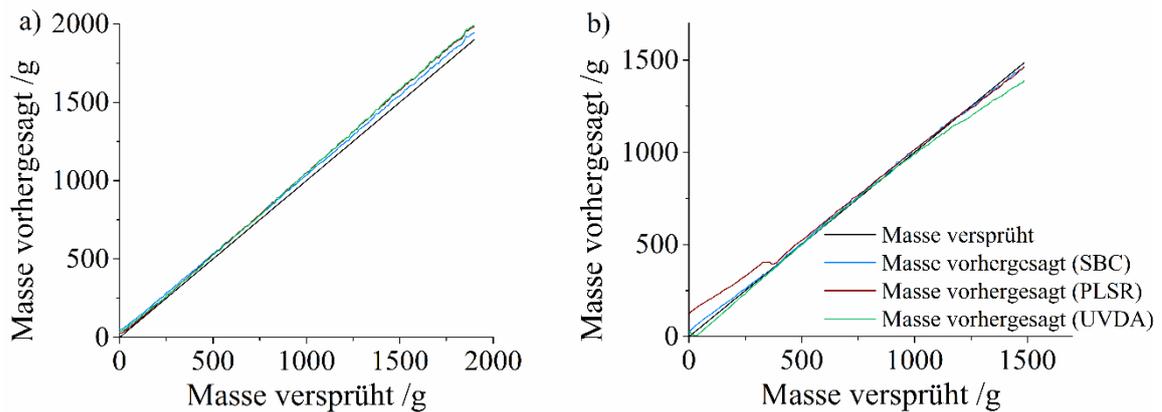


Abbildung 12: Vorhergesagte Massen der Überzugszubereitungen gegen versprühte Massen für A2 und B2, Vorhersage mittels SBC (blau), PLSR (rot) und UVDA (grün)

Für den Versuch A2 (Abbildung 12 a) sind die Abweichungen der Vorhersage-Linien zu der schwarzen Linie, die die Masse der versprühten Suspension darstellt, klein. Mit den gewählten Methoden ist jeder Punkt des Prozesses vorhersagbar. Am Prozess-Endpunkt ist der Abstand der blauen SBC-Linie zu der schwarzen am kleinsten. Der Endpunkt wird um 2,43 % überschätzt (Tabelle 2).

In Abbildung 12 b) sind die vorhergesagten Massen für B2 dargestellt. Zu Beginn des Prozesses weicht die PLSR-Linie von den anderen ab. Diese Abweichung kann durch einen technischen Fehler erklärt werden, der während des Prozesses aufgetreten ist. Deshalb musste der Prozess nach dem Auftrag von 352 g nach 30 min Sprühzeit angehalten und neu gestartet werden.

Das Ergebnis in Abbildung 12 b) zeigt, dass die PLSR auf Parameterveränderungen und auftretende Störungen, die nicht im Kalibriermodell enthalten sind, sensibler reagiert als die SBC oder UVDA. Hieraus wird gefolgert, dass grundsätzlich alle Methoden zur Prozessverfolgung eingesetzt werden können, die PLSR jedoch am empfindlichsten auf Störungen reagiert.

Im Jahr 2006 beschichteten El Hagrasy et al. [64, 65] wirkstofffreie Tabletten bis zu einem Massezuwachs von 3 %. Die Masse der Tabletten betrug $200 \text{ mg} \pm 2 \%$. Mit einer Raman-Sonde wurden off-line 15 Tabletten für die Kalibrierung und 10 Tabletten für die Validierung vermessen. Zur Vorhersage wurden in-line aufgenommene Raman-Spektren verwendet. Die Sprühformulierung enthielt TiO_2 , was zur Entstehung der drei charakteristischen Peaks führte. Für die Modellierung wurden die Spektren gegen die versprühte Masse der Überzugszubereitung korreliert. In einer ersten Veröffentlichung [64] wurde ein TiO_2 -Peak bei $619,5 \text{ cm}^{-1}$ univariat ausgewertet, um den Prozess-Endpunkt vorherzusagen. Dieser wurde mit einem Massezuwachs von mindestens 2% festgelegt. El Hagrasy et al. bildeten ein Kalibriermodell mit einem R^2 von 0,98 und einem RMSEC von 17,2 %. Bei der Vorhersage wurde ein RMSEP von 36,4 % erhalten. Auch wenn das Bestimmtheitsmaß größer als 0,9 war, sind die hohen RMSE-Werte als unzureichend zu beurteilen. In einer zweiten Veröffentlichung [65] wurde ein Wellenzahlenbereich zwischen 609 und 635 cm^{-1} multivariat mittels PLSR ausgewertet. Drei LV wurden verwendet, um

ein Kalibriermodell mit einem R^2 von 0,995 zu bilden. Der mittels MVDA berechnete RMSEC war kleiner (7 %) als der mittels UVDA berechnete (17,2 %). Dennoch war der Vorhersagefehler RMSEP mit 20 % so groß, dass eine Vorhersage der in-line Daten nicht mit ausreichender Genauigkeit erfolgen konnte.

Die im Vergleich zu der vorliegenden Arbeit hohen Fehlerwerte können mit der Auswahl der untersuchten Wellenzahlen begründet werden. Für das univariate Modell könnte eine andere Wellenzahl, wie z. B. 639 cm^{-1} , geeigneter sein, da dieser intensiver ausgeprägt ist. Die RMSE-Werte der PLSR könnten durch Berücksichtigung eines breiteren Wellenzahlenbereiches verkleinert werden. Hierdurch würde im Modell mehr Information eingeschlossen werden. Ein weiterer Grund für die hohen RMSE-Werte kann die Vermessung einer zu geringen Anzahl Tabletten bei der Erstellung des Kalibrierdatensatzes sein. Hierdurch ist der Einfluss von Abweichungen größer. In der vorliegenden Arbeit wurden im Gegensatz dazu bei der Kalibrierung alle Spektren der Sprühphase eingeschlossen, sodass das Modell bereits viel Variation einschließen konnte. Auch die Verwendung zu vieler Datenvorbehandlungsmethoden kann zu Modellen niedriger Güte führen. In der Literaturstelle [65] wurde eine Basislinien-Korrektur durchgeführt, die Spektren wurden standardisiert, die zweite Ableitung wurde verwendet und der Savitzky-Golay Algorithmus angewandt. Hierdurch kann der in den Spektren enthaltene Anteil Information zugunsten des Rauschens verkleinert worden sein. Des Weiteren wurden zur Erstellung des Kalibriermodells off-line gemessene Spektren verwendet, aber in-line gemessene vorhergesagt. Off-line erhobene Spektren beinhalten weniger Information, wie z. B. über die Bewegung der Coatertrommel. Ungeachtet der hohen RMSE-Werte konnten El Hagrasy et al. die grundsätzliche Eignung von MVDA Methoden für die Auswertung in-line erhobener Raman-Spektren zeigen. In den darauf folgenden Jahren wurden von anderen Autoren verschiedene uni- sowie multivariate Datenanalysemethoden zur Auswertung in-line erhobener Raman-Spektren eingesetzt (vgl. Abschnitt 1), wobei die PLSR am häufigsten verwendet wurde. Die SBC-Methode wurde zur Schichtdickenbestimmung von Tabletten das erste Mal 2008 von Möltgen et al. [133] verwendet. Sie werteten in-line gemessene NIR-Spektren aus, die bei einem Beschichtungsprozess wirkstoffhaltiger Tabletten mit einem klaren Überzug erhoben wurden. Die Tabletten wurden bis zum Erreichen eines Massenzuwachses von 2,26 % beschichtet, was einer theoretischen Schichtdicke von $28\text{ }\mu\text{m}$ entspricht. Die Spektren wurden mit Filmdicken korreliert, die nach Einbettung in Paraffin und Aufschneiden einer unbekannt Anzahl von Tabletten mikroskopisch bestimmt wurden. Hierbei wurden Schichtdicken zwischen 0 und $34\text{ }\mu\text{m}$ gemessen. Das mittels SBC erstellte Kalibriermodell hatte einen RMSEC von 2,29 %. Hiermit wurden Spektren ab einer Schichtdicke von $8\text{ }\mu\text{m}$ vorhergesagt, da das Modell für dünnere Filme nicht geeignet war. Bei der Vorhersage wurde ein RMSEP von 2,30 % erhalten. Folglich wurden in der vorliegenden Arbeit vergleichbare RMSE-Werte erhalten (Tabelle 1, Tabelle 2). Dieses Ergebnis zeigt, dass die SBC zur Auswertung in-line gemessener Raman-Spektren und zur Vorhersage von Schichtdicken prinzipiell geeignet ist.

3.1.5 Zusammenfassung

Es wurde gezeigt, dass alle drei Methoden, SBC, PLSR und UVDA, zur Modellierung der verwendeten Datensätze A und B geeignet sind. Es kann nicht bestätigt werden, dass auf einen Kalibrierdatensatz verzichtet werden kann. Zwar ist es möglich, die Kalibrierung ohne einen separat verfügbaren Kalibrierdatensatz durchzuführen, nicht optimierte SBC-Modelle führten für A1 jedoch zu hohen Kalibrierfehlern, die keine genauen Vorhersagen möglich machten. Es ist hervorzuheben, dass eine Analyse mittels SBC mit Optimierungsschritt zu den kleinsten RMSEP- und Δ_{Ende} -Werten führte. Die Berechnung des Antwortspektrums g kann ausgelassen werden, sodass der Optimierungsschritt direkt durchgeführt kann. Diese Ergebnisse zeigen, dass die SBC für die Auswertung der gezeigten, in-line-erhobenen Raman-Spektren geeignet ist. Für eine Prozessverfolgung ist im Besonderen die PLSR geeignet, da sie Störungen gegenüber sensibel ist.

3.2 Klare, pigmentfreie Filmüberzüge

3.2.1 Einleitung und Datenübersicht

Für eine Geschmacksmaskierung bitterer Wirkstoffe werden Tabletten häufig mit einem Filmüberzug versehen. Dieser kann klar sein, wenn das optische Aussehen der Tablette nicht verändert sein soll. Bei einer Prozessüberwachung mittels Raman-Spektroskopie nehmen während der Beschichtung mit zunehmendem Auftrag der Überzugszubereitung die Raman-Signale des Kernmaterials ab und die Raman-Signale der Überzugszubereitung zu. Da solche Intensitätsänderungen eine der Voraussetzungen für die Erstellung von Modellen sind, soll im Folgenden geprüft werden, ob eine Modellierung möglich ist, wenn nur das verwendete Kernmaterial intensive Raman-Peaks verursacht.

Hierzu wurden wirkstoffhaltige Tablettenkerne im Labormaßstab mit einer klaren, pigmentfreien Filmüberzug versehen, bis eine berechnete Schichtdicke von 70 µm erreicht wurde. Als Wirkstoffe wurde in den Tablettenkernen von Versuch C Paracetamol verwendet und bei Versuch D Ibuprofen. Beide Wirkstoffe sind Raman-aktiv und führen zur Bildung intensiv ausgeprägter Peaks. Es wurden jeweils zwei Versuche durchgeführt (C1, C2, D1, D2; Nummerierung entspricht der Reihenfolge der Versuche). Die Datensätze C1 und D1 wurden zur Erstellung der SBC, PLSR und univariaten Kalibriermodelle verwendet und es wurde eine Kreuzvalidierung durchgeführt. Die Datensätze C2 und D2 wurden anschließend vorhergesagt.

3.2.2 Datenaufbereitung

Die Datenaufbereitung der Datensätze C und D wurde wie im Abschnitt 3.1.2.1 beschrieben durchgeführt. Zur Identifizierung von Ausreißern wurden die Daten mittels DModX-Test und Hotellings T^2 -Test untersucht. Bei der Untersuchung des Datensatzes D2 fiel der zur 17. Prozessminute aufgenommene Datenwert als Ausreißer auf. Dieser wurde als echter Ausreißer identifiziert und ausgeschlossen, da während des Prozesses einfallendes Licht zu einer Störung des Raman-Signals führte.

Vor der weiteren Analyse wurden die Spektren standardisiert. Für beide Datensätze wurden die spektralen Bereiche unterhalb von 300 cm^{-1} und oberhalb von 1700 cm^{-1} ausgeschlossen, da sie keine Information enthielten und verrauscht waren. Die bei dem Spektrum von C durch die Anwesenheit des Wirkstoffes Paracetamol entstehenden, charakteristischen Peaks sind bei $329, 391, 465, 504, 652, 797, 858, 1236, 1324, 1560, 1611, \text{ und } 1649\text{ cm}^{-1}$. Somit wurde der Wellenzahlenbereich zwischen $300\text{ und } 1700\text{ cm}^{-1}$ standardisiert. Dieser Bereich wurde auch für den Datensatz D ausgesucht, da das in den Tablettenkernen enthaltene Ibuprofen in diesem Bereich zur Bildung zahlreicher Raman-Peaks führt [142]. Charakteristische Ibuprofen-Peaks entstehen unter anderem bei $415, 638, 746, 834, 959, 1008, 1182, 1208, 1576\text{ und } 1608\text{ cm}^{-1}$. Für die univariate Datenanalyse wurde der Peak bei 836 cm^{-1} ausgewählt, da diesem die höchste Faktorladung zugeordnet werden konnte.

3.2.3 Kalibrierung und Validierung

Für den Datensatz C1 war es nicht möglich, zuverlässige Kalibrier- bzw. Validiermodelle zur Beschreibung der Daten zu erstellen. Die Gütemaße der Modelle können somit nicht angegeben werden. Dies kann anhand der in Abbildung 13 gezeigten, standardisierten Spektren des Datensatzes C1 begründet werden. Das zu Prozessbeginn gemessene Raman-Signal ist in schwarz dargestellt, das der beschichteten Tabletten zum Prozessende in blau.

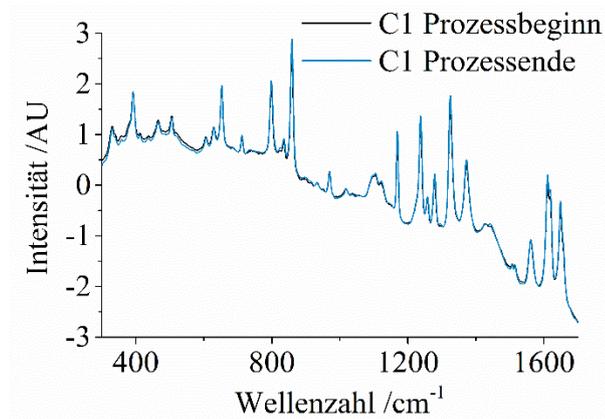


Abbildung 13: Standardisierte Spektren des Datensatzes C1 zu Prozessbeginn (schwarz) und Prozessende (blau)

Die Peakintensitäten der zu Prozessbeginn bzw. –ende aufgenommenen Spektren von C1 sind kaum zu unterscheiden. Des Weiteren überlagern sich die Peakmaxima. Trotz der Standardisierung der Spektren konnten somit nur geringe Intensitätsunterschiede festgestellt werden, die für eine Modellierung nicht ausreichend sind.

Im Gegensatz zu dem im Tablettenkern verwendeten Paracetamol zeigt das in der Sprühformulierung enthaltene Polymer Polyethylenglycol-(PEG)-Polyvinylalkohol (PVA) (Kollicoat IR[®]) keine starke Raman-Aktivität. Das aus drei Messungen berechnete Mittelwertsspektrum des Polymers wurde standardisiert und ist in Abbildung 14 dargestellt.

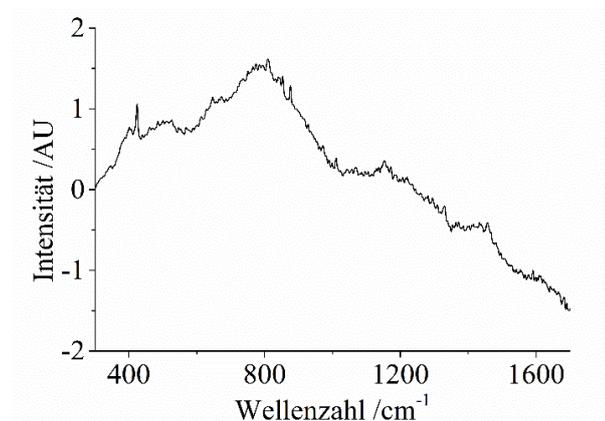


Abbildung 14: Standardisiertes Spektrum des Polymers Kollicoat IR[®]

Im Spektrum von Kollicoat IR[®] sind keine intensiv ausgeprägten Raman-Peaks zu sehen. Ferner ist bei der Aufnahme des Spektrums unter Verwendung der gleichen

Laseranregungszeit wie bei den Tablettenkernen aufgefallen, dass die Signalintensität des Polymers um Faktor 20 kleiner war als die der Kerne. Das schwache Raman-Signal des Überzugs hat zur Folge, dass sich die Intensitäten der bereits zu Prozessbeginn vorhandenen, intensiven Peaks während der Beschichtung nur sehr geringfügig verändern. Die Änderung war zu klein und eine Modellerstellung für C nicht möglich.

Auch beim Datensatz D verändern sich die Intensitäten der Spektren während der Beschichtung nur geringfügig. Abbildung 15 zeigt die Spektren zu Prozessbeginn (schwarz) und Prozessende (blau).

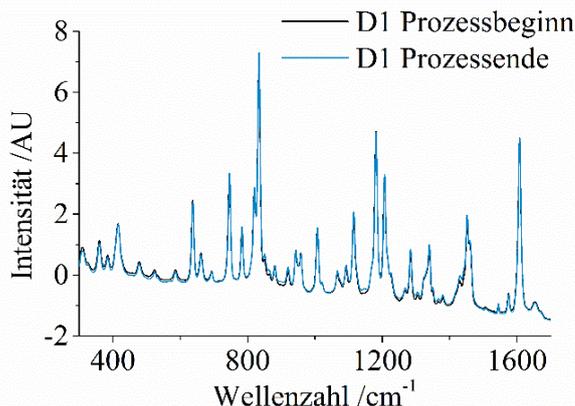


Abbildung 15: Standardisierte Spektren des Datensatzes D1 zu Prozessbeginn (schwarz) und Prozessende (blau)

Aufgrund der geringen Intensitätsunterschiede können die Spektren kaum differenziert werden. Sie sind mit denen des Versuchs C1 vergleichbar. Für diese Daten waren die Unterschiede aber ausreichend, um Kalibrier- und Validiermodelle zu erstellen, die im Folgenden diskutiert werden. Die Gütemaße der Modelle für den Datensatz D sind in Tabelle 3 dargestellt. Berechnet wurden R^2 , Q^2 , RMSEC und RMSECV.

Tabelle 3: Gütemaße der Kalibrier- und Validiermodelle von D1

Datensatz	Methode	R^2	Q^2	RMSEC	RMSECV
				/%	/%
D1	SBC	0,7084	-	19,07	-
	PLSR (2 LV)	0,9933	0,9911	2,58	2,91
	UVDA 836 cm ⁻¹	0,9371	0,9340	7,83	7,94

Die Güte des mittels SBC erstellten Modells war trotz Optimierung des Skalierungsfaktors von 9469 g auf 16733 g schlecht. Zwischen den gemessenen Spektren und der Masse der versprühten Suspension konnte kein Zusammenhang gefunden werden, was sich in einem R^2 von 0,7084 ausdrückt und mit einem hohen RMSEC-Wert (19,07 %) bestätigt wird.

Demgegenüber führte die PLSR-Analyse der Daten zu Modellen hoher Güte. Trotz der sich in der Intensität nur wenig verändernden Spektren konnten unter Verwendung von zwei LV Kalibrier- und Validiermodelle entwickelt werden, die ein R^2 von 0,9939 und ein Q^2 von 0,9911 aufweisen. Zudem lagen beide mittleren Fehler unterhalb von 3 %. Dies ist mit den

im Abschnitt 3.1 diskutierten RMSE-Werten vergleichbar, obwohl die beim Datensatz D1 verwendete Überzugszubereitung im Gegensatz zu der dort verwendeten nicht Raman-aktiv war.

Die univariate Datenanalyse des Peaks bei 836 cm^{-1} resultiert in einem Modell mit mittleren Gütemaßen. Die RMSEC- bzw. -CV-Werte betragen 7,83 % und 7,94 %. Zwar sind diese akzeptabel, jedoch um mehr als Faktor zwei höher als die des PLSR-Kalibriermodells. Für den vorliegenden Datensatz stellt die PLSR somit die bevorzugte Methode zur Erstellung eines Kalibriermodells dar.

Hier stellt sich die Frage, warum die Bildung von Kalibrier- bzw. Validiermodellen nur für den Datensatz D1 möglich ist und für C1 nicht. Eine mögliche Ursache hierfür ist die Anzahl der Peaks im D1-Spektrum (Abbildung 15). Das D1-Signal enthält eine größere Anzahl an Peaks als das C1-Spektrum (Abbildung 13). Daher ist der Anteil der in den Spektren enthaltenen und für die Modellierung verfügbaren Information größer, was die Entwicklung eines Modells ermöglicht. Des Weiteren ist die Raman-Aktivität der beim Versuch D1 verwendeten Tablettenkernmaterialien niedriger als die bei C1. Eine Intensitätsänderung der Spektren ist hierdurch wahrscheinlicher. Da die Modellerstellung nur für den Datensatz D1 möglich war, erfolgt im folgenden Abschnitt ausschließlich die Vorhersage von D2.

3.2.4 Vorhersage

Tabelle 4 enthält die Gütemaße der Vorhersage RMSEP und Δ_{Ende} für Versuch D.

Tabelle 4: Gütemaße der Vorhersage für den Datensatz D2

Datensatz	Methode	RMSEP /%	Δ_{Ende} /%
D2	SBC	208,16	-107,44
	PLSR (2 LV)	9,35	-14,21
	UVDA 836 cm^{-1}	26,04	-8,20

Die bei der SBC-Vorhersage berechneten Fehlerwerte (RMSEP = 208,16 % bzw. $\Delta_{\text{Ende}} = -107,44$) sind in der Tabelle der Vollständigkeit halber angegeben. Diese bestätigen die bereits bei der Erstellung des Kalibriermodells getätigte Aussage, dass diese Methode nicht zur Modellierung der vorliegenden Daten geeignet ist.

Auch der RMSEP-Wert der univariaten Datenanalyse ist mit 26,04 % zu hoch, um eine zuverlässige Vorhersage treffen zu können. Dahingegen kann mittels UVDA der Prozessendpunkt ($\Delta_{\text{Ende}} = -8,20\%$) genauer ermittelt werden als mittels PLSR ($\Delta_{\text{Ende}} = -14,21\%$). Analog zu den vergleichbar niedrigen RMSEC/CV-Werten nimmt der Vorhersagefehler der PLSR mit 9,35 % den im Vergleich zu den anderen Analysemethoden niedrigsten Wert an. Dieses Ergebnis bestätigt die Vermutung, dass die PLSR für die Auswertung des Datensatzes D am besten geeignet ist.

Die grundsätzliche Eignung der Raman-Spektroskopie zur Schichtdickenbestimmung überzogener Tabletten überprüften Romero-Torres et al. als eine der ersten

Forschungsgruppen [84]. Sie beschichteten sulfanilamidhaltige Tablettenkerne 160 min mit einer klaren Sprühformulierung, dessen Feststoffanteil aus Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) und PEG bestand. Dem Prozess wurden zu verschiedenen Zeitpunkten Tablettenproben entnommen. Diese wurden anschließend off-line mittels Raman-Spektroskopie vermessen. Um ein Kalibriermodell zu entwickeln, wurden die gemessenen Spektren gegen den Prozesszeitpunkt korreliert. In der Arbeit wurde des Weiteren der Einfluss verschiedener Datenvorbehandlungsmethoden auf die resultierenden Gütemaße der Modelle untersucht. Unter anderem wurden die Spektren analog zu denen der Datensätze C und D des vorliegenden Abschnittes standardisiert und mittels PLSR analysiert. Erfolgreich konnte unter Verwendung von drei LV ein Kalibriermodell mit einem R^2 von 0,993 und einem RMSEC von 3,83 % gebildet werden, was mit den PLSR-Ergebnissen des Datensatzes D vergleichbar ist. Bei dem in der Literaturstelle angegebenen mittleren Vorhersagefehler RMSEP handelt es sich jedoch um den RMSECV-Wert, da dieser mittels interner Kreuzvalidierung berechnet wurde. Dieser hatte einen Wert von 4,69 % mit einem Q^2 von 0,990. Eine Vorhersage separat erhobener Daten erfolgte nicht, sodass kein Vergleich der Vorhersagefehler erfolgen kann. Die in Tabelle 3 gezeigten Gütemaße sind mit diesen Werten vergleichbar. Sie wurden hingegen in-line vermessen, sodass die Spektren einen größeren Anteil an Information beinhalten und während des Prozesses Echtzeit-Informationen verfügbar machen.

Die für den Datensatz D mittels PLSR berechneten RMSE-Werte sind auch mit denen von Müller et al. vergleichbar, die wirkstoffhaltige Tablettenkerne bis zu einem Massezuwachs von 5,96 % mit klaren, pigmentfreien Überzügen beschichteten [86]. Die in der Sprühformulierungen enthaltenen Polymere waren HPMC und PEG. Als Wirkstoff wurde im Kernmaterial Diprophyllin verwendet, das Raman-aktiv ist. Für die Erstellung des Kalibriermodells wurden off-line aufgenommene Raman-Spektren mit dem Massezuwachs der Tabletten korreliert und mittels PLSR ausgewertet. Das Modell resultierte in einem RMSEC von 5,95 % und einem RMSEV von 6,38 %. Basierend auf dem Kalibriermodell erfolgte eine Vorhersage eines in-line aufgenommenen Datensatzes. Mit der Modellerstellung für den Datensatz D vergleichbar, wurden 2 LV benötigt, um einen RMSEP von 8,59 % zu berechnen.

3.2.5 Zusammenfassung

Um aus Raman-Spektren Modelle zur Beschreibung der Daten zu erstellen, sind Intensitätsänderungen der Spektren unerlässlich. Anhand des Datensatzes C, bei dem paracetamolhaltige Tablettenkerne mit einer klaren, pigmentfreien Überzugszubereitung versehen worden sind, war eine Modellierung nicht möglich. Dies konnte mit einer zu niedrigen Raman-Aktivität des Überzugmaterials begründet werden. Bei der Durchführung des Versuchs D wurden ibuprofenhaltige Tablettenkerne mit der gleichen Formulierung bis zum Erreichen der gleichen Schichtdicke überzogen. Für die Auswertung dieser Daten war die SBC gänzlich ungeeignet und der mittels UVDA berechnete Vorhersagefehler war größer als 25 %. Dahingegen war es möglich, diese Daten mittels PLSR auszuwerten und einen akzeptablen Vorhersagefehler zu erhalten. Somit stellt die PLSR die Methode der Wahl dar, um komplexe, sich in der Intensität kaum verändernde Spektren auszuwerten.

3.3 Weiße, TiO₂-haltige Überzüge

3.3.1 Einleitung und Datenübersicht

TiO₂ ist aufgrund seiner ausgeprägten Deckkraft ein häufig verwendetes Pigment in Überzugzubereitungen zur Beschichtung von Tabletten. Es ist stark Raman-aktiv, sodass in seiner Anwesenheit aus Raman-Spektren Modelle erstellt werden können, auch wenn die weiteren verwendeten Materialien nicht Raman-aktiv sind (Versuch A, 3.1). Bei Versuch A enthielt die Überzugzubereitung auf die Feststoffmasse bezogen 25 % TiO₂. Da es nicht möglich war, aufgrund zu geringer Intensitätsänderungen der Raman-Spektren aus den Daten des Versuchs C Modelle zu entwickeln (Abschnitt 3.2), soll im Folgenden der Einfluss verschiedener TiO₂-Anteile auf berechnete Modellfehlerwerte untersucht werden.

Dazu wurden im Labormaßstab die gleichen paracetamolhaltigen Wirkstofftabletten, die auch bei Versuch C verwendet wurden, bis zum Erreichen einer berechneten Schichtdicke von 70 µm beschichtet. Die Massenanteile von TiO₂ betragen für Versuch E 20 %, F 13 % und G 7 % bezogen auf die Feststoffmassen der Überzugzubereitungen. Es wurden jeweils zwei Versuche durchgeführt (E1, E2, F1, F2, G1, G2; Nummerierung entspricht der Reihenfolge der Versuche). Zur Erstellung der Kalibriermodelle mittels SBC, PLSR und UVDA wurden die Datensätze E1, F1 und G1 verwendet. Es wurde eine interne Validierung durchgeführt. Vorhergesagt wurden die Datensätze E2, F2 und G2. Bei der Durchführung des Versuchs F2 wurde die Sprüherate in den letzten sechs Prozessminuten um 1 g/min erniedrigt, um eine bewusste Prozessstörung zu erzeugen und zu untersuchen, ob diese bei den Vorhersagen erkennbar ist.

3.3.2 Datenaufbereitung

Die Aufbereitung der Datensätze E, F und G erfolgte analog zum Abschnitt 3.1.2.1 und wurde iterativ abwechselnd mit der Kalibrierung durchgeführt. E, F und G wurden mittels DModX-Test und Hotellings T²-Test auf Ausreißer untersucht. Es wurden keine echten Ausreißer identifiziert, sodass kein Datenwert ausgeschlossen wurde.

Als Vorbehandlungsmethode wurde die Standardisierung gewählt, da sie zu den kleinsten Kalibrier- und Validierfehlern führte. Abbildung 16 zeigt die standardisierten Raman-Spektren der verwendeten Tablettenkerne zu Prozessbeginn sowie nach dem Auftrag der verschiedenen Sprühformulierungen zu Prozessende. In der Abbildung ist der gesamte, gemessene Wellenzahlenbereich von 150 bis 1890 cm⁻¹ dargestellt. Das Spektrum der Tablettenkerne ist in schwarz, E1 mit 20 % TiO₂ in hellblau, F1 mit 13 % TiO₂ in mittelblau und G1 mit 7 % TiO₂ in dunkelblau abgebildet.

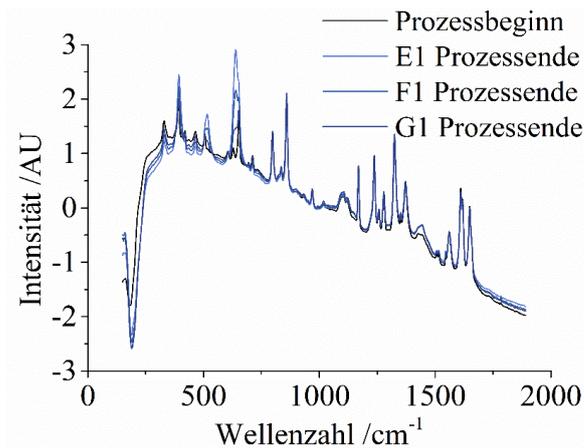


Abbildung 16: Standardisierte Raman-Spektren der Tabletten zu Prozessbeginn (schwarz) sowie von E1 (hellblau), F1 (mittelblau) und G1 zu Prozessende (dunkelblau)

In Abbildung 16 sind aufgrund des Raman-aktiven Wirkstoffes Paracetamol im Tablettenkernmaterial bereits zu Prozessbeginn intensiv ausgeprägte Raman-Peaks zu erkennen. Einige davon sind z. B. bei 329, 391, 465, 504 und 652 cm^{-1} zu sehen und somit in unmittelbarer Nähe zu den charakteristisch entstehenden TiO₂-Peaks bei 396, 515 und 638 cm^{-1} . Während der Beschichtung werden die Tablettenkernsignale bei 391, 504 und 652 cm^{-1} mit zunehmendem Auftrag der Überzugszubereitung überdeckt. Diese Bereiche sollten bei der Auswahl der zu untersuchenden Wellenzahlen einbezogen werden. Um sowohl den Einfluss des Kern- als auch den des Überzugsmaterials bei der Modellierung zu berücksichtigen, wurde für alle Datensätze ein zu untersuchender Wellenzahlenbereich zwischen 300 und 1700 cm^{-1} ausgesucht. Die Bereiche unterhalb von 300 bzw. oberhalb von 1700 cm^{-1} wurden ausgeschlossen, da sie keine Information enthielten.

Mit zunehmendem TiO₂-Anteil nimmt die relative Intensität der Spektren zu Prozessende linear zu. Das Spektrum des Datensatzes E1, welches mit 20 % den höchsten TiO₂-Anteil hat, ist am intensivsten. Es wird erwartet, dass die Modellfehler für den Datensatz E besonders klein sind. Deshalb soll überprüft werden, ob die Modellgüte mit dem Massenanteil des Pigments korreliert.

3.3.3 Kalibrierung und Validierung

Für die Datensätze E1, F1 und G1 wurden Kalibriermodelle erstellt und es wurde eine Kreuzvalidierung durchgeführt. Hierzu wurden die Methoden SBC, PLSR mit zwei LV und UVDA eingesetzt. Die Erstellung der Kalibrier- und Validiermodelle erfolgte anhand des im Abschnitt 3.1.3 beschriebenen Musters für die Datensätze A und B. Die Ergebnisse (R^2 , Q^2 , RMSEC/ CV) fasst Tabelle 5 zusammen.

Tabelle 5: Gütemaße der Kalibrier- und Validiermodelle für die Datensätze E1, F1 und G1

Datensatz	Methode	R ²	Q ²	RMSEC /%	RMSECV /%
E1	SBC	0,9975	-	1,78	-
	PLSR (2 LV)	0,9996	0,9996	0,59	0,59
	UVDA 638 cm ⁻¹	0,9994	0,9993	0,74	0,75
F1	SBC	0,9982	-	1,39	-
	PLSR (2 LV)	0,9992	0,9992	0,81	0,82
	UVDA 638 cm ⁻¹	0,9988	0,9988	0,99	1,00
G1	SBC	0,9982	-	1,76	-
	PLSR (2 LV)	0,9993	0,9993	0,80	0,80
	UVDA 638 cm ⁻¹	0,9982	0,9982	1,24	1,26

Die Bestimmtheitsmaße aller Modelle sind größer 0,997. Dies bedeutet, dass mit den Kalibriermodellen 99,7 % der in den Daten enthaltenen Varianz beschrieben werden kann. Die mittleren Fehler der Kalibrier- und Validiermodelle RMSEC und RMSECV sind alle kleiner als 1,78 %, wobei die kleinsten RMSEC mittels PLSR berechnet werden (0,59 % für E1, 0,81 % für F1 und 0,80 % für G1) und die größten mittels SBC (1,78 % für E1, 1,39 % für F1 und 1,76 % für G1). Es ist anzumerken, dass die für die SBC-Analyse angegebenen RMSEC-Werte optimiert sind. Diese wären größer, wenn ein nach Gleichung 9 berechneter Skalierungsfaktor f verwendet worden wäre. Für E1 wäre der RMSEC 14,80 %, für F1 3,04 % und für G1 10,90 %. Aufgrund der großen Fehler könnte nur das Kalibriermodell F1 weiterverwendet werden. Dies bestätigt das Ergebnis des Abschnittes 3.1.3, dass auch für die SBC eine Modelloptimierung durchgeführt werden muss.

Alle erstellten Modelle weisen mit Q²-Werten größer als 0,99 eine hohe Vorhersagegenauigkeit auf. Somit können die Modelle zur Vorhersage der Datensätze E2, F2 und G2 verwendet werden.

Die Werte aller in Tabelle 5 dargestellten Gütemaße sind vergleichbar. Somit kann die Vermutung, dass die Modellfehler mit abnehmendem TiO₂-Anteil zunehmen, nicht bestätigt werden. Basierend auf den Kalibrier- und Validiermodellen kann keine Korrelation zwischen dem Massenanteil des Pigments und der Modellgüte festgestellt werden. Dieses Ergebnis zeigt, dass ein TiO₂-Anteil von 7 % ausreicht, um aus den gemessenen Raman-Spektren Modelle hoher Güte erstellen zu können.

Eine erste Untersuchung des Einflusses verschiedener TiO₂-Massenanteile auf Raman-Spektren und multivariate Modelle wurde von Kauffmann et al. 2007 durchgeführt [66]. Sie beschichteten paracetamolhaltige Tabletten mit Überzugszubereitungen, die kein, 12 % und 31,25 % TiO₂ enthielten, bis Massenzuwachse zwischen 0,5 und 6 % erreicht waren. Zehn Tabletten wurden mit einem Raman-Mikroskop off-line vermessen. Die vorbehandelten Spektren wurden zur Erstellung verschiedener multivariater Kalibriermodelle verwendet. Hierzu wurden eine Faktorenanalyse sowie eine

Hauptkomponenten-Regression durchgeführt. Aufgrund auftretender Fluoreszenz musste eine Photobleichung durchgeführt werden. Die Intensität der Raman-Spektren korrelierte mit einem zunehmenden TiO₂-Anteil. Des Weiteren sank der Einfluss der Fluoreszenz auf die Spektren mit zunehmendem TiO₂. Kalibriermodelle wurden für alle Datensätze erstellt, da jedoch keine Vorhersagen durchgeführt wurden, kann die Güte der Kalibriermodelle abschließend nicht beurteilt werden.

3.3.4 Vorhersage

Die in 3.3.3 erstellten Modelle wurden zur Vorhersage der versprühten Massen der Überzugszubereitungen für die Datensätze E2, F2 und G2 verwendet. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 6. Berechnet wurden der mittlere Vorhersagefehler RMSEP und Δ_{Ende} .

Tabelle 6: Gütemaße der Vorhersage für die Datensätze C1, D1 und E1

Datensatz	Methode	RMSEP	Δ_{Ende}
		/%	/%
E2	SBC	2,93	-3,42
	PLSR (2 LV)	3,77	+1,84
	UVDA 638 cm ⁻¹	1,59	+0,53
F2	SBC	5,24	+10,48
	PLSR (2 LV)	1,72	+7,00
	UVDA 638 cm ⁻¹	2,08	+7,90
G2	SBC	3,42	-2,80
	PLSR (2 LV)	2,54	-5,92
	UVDA 638 cm ⁻¹	2,90	+1,87

Alle bei der Vorhersage berechneten RMSEP-Werte sind kleiner als 5,3 % und haben eine Spannweite von 3,65 %. Für E2 wurde der kleinste RMSEP mittels UVDA erhalten, für F2 und G2 mittels PLSR. Die RMSEP-Werte der verschiedenen Modelle streuen um 3 % mit akzeptablen Δ_{Ende} -Werten für E2 und G2. Diese Ergebnisse bestätigen die hohen Modellgüten der Kalibrier- und Validiermodelle. Trotz der vergleichbaren RMSEP-Werte von F2 zu E2 und G2, sind die hohen Δ_{Ende} -Werte für F2 auffallend. Für diesen Versuch werden die zum Prozessende vorhergesagten Massen der Überzugszubereitungen überschätzt.

Dies kann mit der in der Einleitung des Kapitels (3.3.1) beschriebenen Veränderung der Sprühdichte beim Versuch F2 erklärt werden. Eine Verringerung der Sprühdichte führt aufgrund einer geringeren Masse aufgetragener Überzugszubereitung zu geringeren Intensitätsänderungen der Spektren. Wäre dies Raman-spektroskopisch messbar, müsste die vorhergesagte Masse der versprühten Masse entsprechend geringer sein. Vermutlich reichen sechs Minuten nicht aus, um eine gleichmäßige Durchmischung des Tablettenbetts zu erzeugen und einen langsameren Zuwachs der Schichtdicken messen zu können. Das zu einem bestimmten Prozesszeitpunkt gemessene Raman-Spektrum ist ein

Mittelwertsspektrum aller die Sonde passierender Tabletten über wenige Sekunden, abhängig von der Anregungszeit des Lasers. Bei einer Messfrequenz von einem Spektrum pro Minute werden nicht alle in der Coatertrommel befindlichen Tabletten erfasst. Da die Sprütrate jedoch in den letzten sechs Prozessminuten verringert wurde, ist die Differenz zwischen vorhergesagter und versprühter Masse größer, was sich in den hohen Δ_{Ende} -Werten ausdrückt.

Da die in Tabelle 6 gezeigten mittleren Fehler keine Information darüber geben, wie gut die verwendeten Analysemethoden für eine Prozessverfolgung geeignet sind, wurden für die Datensätze E2, F2 und G2 die vorhergesagten Massen der Überzugszubereitungen gegen die versprühten Massen (schwarze Linie) aufgetragen (Abbildung 17).

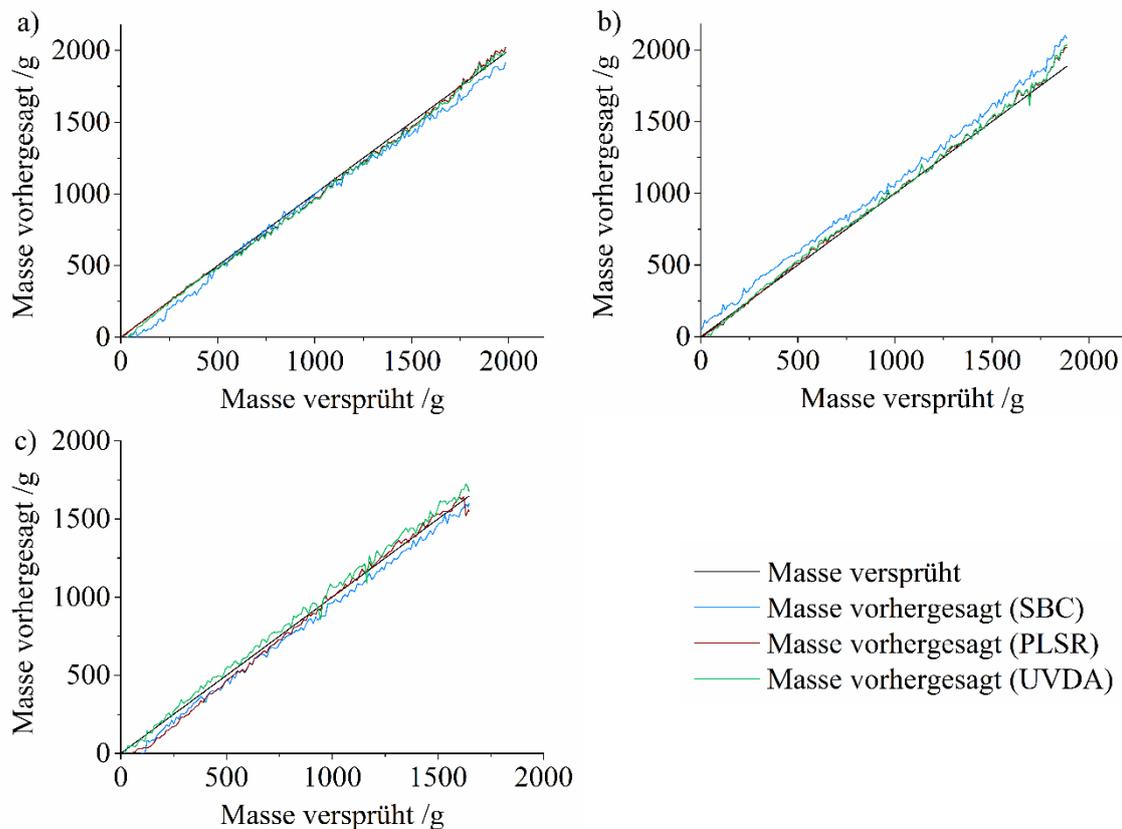


Abbildung 17: Vorhergesagte Massen der Überzugszubereitungen gegen versprühte Massen für die Datensätze E2 (a), F2 (b) und G2 (c)

Abbildung 17 a zeigt die vorhergesagten Massen für den Datensatz E2. Hier sind die Abweichungen der PLSR- und UVDA-Vorhersagen am kleinsten. Die SBC-Vorhersage unterschätzt die vorhergesagte Masse sowohl zu Prozessbeginn als auch zu Prozessende. Auch für den Datensatz F2 (Abbildung 17 b) kann beobachtet werden, dass die mittels SBC vorhergesagte Masse systematisch überschätzt wird und die größte Abweichung aufweist. Somit sind auch für die Vorhersage des Datensatzes F2 die Methoden PLSR und UVDA zu bevorzugen. Weiterhin ist zu sehen, dass die Prozessendpunkte von allen Analysemethoden überschätzt werden, was die in der Tabelle gezeigten Δ_{Ende} -Werte unterstützt. Für die Vorhersage des Datensatzes G2 (Abbildung 17 c) wird keine der Analysemethoden bevorzugt. Da die Abweichungen gering sind, können grundsätzlich alle Methoden zur

Vorhersage aller Datensätze verwendet werden. Eine Ausnahme stellt die SBC für F2 dar, da die Abweichung über den gesamten Prozess anhält.

Im Gegensatz zu Versuch C war es somit möglich, für paracetamolhaltige Wirkstofftableten Modelle zur Schichtdickenvorhersage zu entwickeln. Hierbei war ein TiO₂-Anteil von 7 % bezogen auf die Feststoffmasse der Überzugzubereitung ausreichend.

3.3.5 Zusammenfassung

Es konnte keine Korrelation zwischen den verwendeten TiO₂-Masseanteilen und den RMSE-Werten erkannt werden. Es wurde festgestellt, dass für die Erstellung von Modellen anhand von Raman-Spektren ein TiO₂-Anteil von 7 % ausreichend ist.

3.4 Farbige Filmüberzüge

3.4.1 Einleitung und Datenübersicht

Bei der Beschichtung von Tabletten ist die Verwendung farbiger Überzüge von besonderer Bedeutung, da sie die Identifikation der Arzneiform sowohl während der Produktion als auch seitens der Patienten vereinfachen (1.3.1). Um bei solchen Prozessen die Raman-Spektroskopie als PAT-Werkzeug einsetzen zu können, muss die mögliche Fluoreszenzaktivität dieser Formulierungen bedacht werden, da farbige Materialien häufiger fluoreszieren als ungefärbte. Da der intensivere und schnellere Fluoreszenzeffekt den Raman-Effekt vollständig überdecken kann, gibt es in der Literatur von anderen Autoren nur einen Bericht über die Raman-Messung farbiger Tabletten [75]. Farbige Überzüge werden jedoch häufig bei der Beschichtung von Tabletten eingesetzt, sodass die Überwachung derartiger Prozesse von besonderem Interesse ist.

Aus diesem Grund wird im Folgenden überprüft, ob eine Modellierung Raman-spektroskopisch aufgenommener Daten farbiger Überzüge mittels geeignetem Vorgehen bei der Datenanalyse möglich ist. Hierfür wurden Tablettenkerne im Labormaßstab mit sechs kommerziell erhältlichen, farbigen Überzugsformulierungen 50 min beschichtet. Dies entspricht berechneten Schichtdicken zwischen 21,1 und 38,0 μm , abhängig von der Dichte der verwendeten Formulierung.

Um den Einfluss des Tablettenkernmaterials so gering wie möglich zu halten, wurden wirkstofffreie Tabletten verwendet. Somit kann davon ausgegangen werden, dass vor allem die Intensitätsveränderungen der Überzugsmaterialien zu den Modellen beitragen.

Die Farben der Tablettenoberflächen waren für die Versuche H bis M nach der Beschichtung wie folgt: rosa (H), gelb (I), rot (J), beige (K), grün (L) und blau (M). Es wurden pro Überzugsfarbe jeweils drei Versuche durchgeführt (1, 2 und 3). Die Erstellung der Kalibriermodelle erfolgte basierend auf den bei dem ersten Versuch (H1, I1 usw.) erhobenen Daten. Für eine externe Validierung wurden die beim zweiten Versuch (H2, I2, usw.) aufgenommenen Daten verwendet und die Daten des dritten Versuchs (H3, I3, usw.) wurden vorhergesagt. Für die Modellerstellung wurde zusätzlich zur SBC, PLSR und UVDA die MCR verwendet.

3.4.2 Auswahl der Kernmaterialien

Bei der Durchführung der Versuche H bis M sollte der Einfluss der Tablettenkernmaterialien auf die gemessenen Raman-Spektren so gering wie möglich sein. Aus diesem Grund wurden wirkstofffreie Tablettenkerne beschichtet. Als Bestandteile wurden die in Tablettenrezepturen häufig verwendeten Hilfsstoffe mikrokristalline Cellulose (MCC), Lactose und Magnesiumstearat ausgewählt. Abbildung 18 zeigt die skalierten Raman-Spektren dieser Materialien und das Spektrum einer daraus produzierten Tablette.

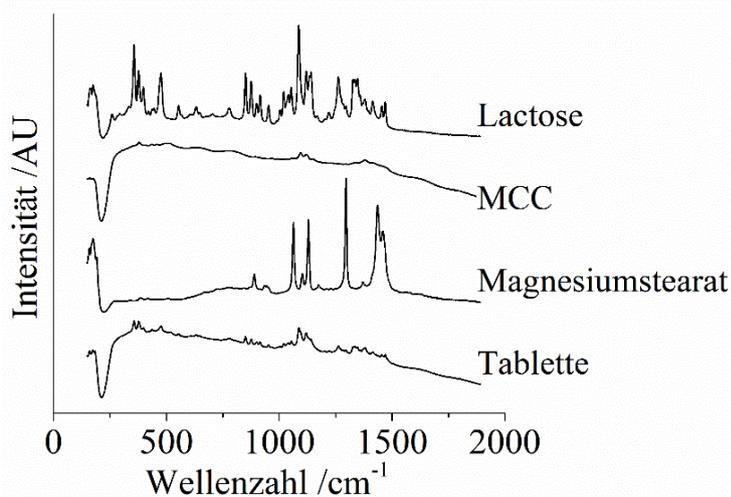


Abbildung 18: Skalierter Spektren der verwendeten Tablettenkernmaterialien und der daraus gefertigten Tablette

Bei der Vermessung aller in der Abbildung gezeigter Spektren wurde die gleiche Laseranregungszeit von $t = 3$ s verwendet. Die Spektren wiesen unterschiedliche Intensitäten auf und wurden skaliert, um sie besser darstellen und vergleichen zu können. Das obere Spektrum zeigt, dass der Hilfsstoff Lactose zur Bildung charakteristischer Raman-Peaks führt. Demgegenüber sind im Spektrum der MCC nur schwach ausgeprägte Peaks zu sehen, woraus abgeleitet werden kann, dass MCC nur schwach Raman-aktiv ist. Das bei den kleineren Wellenzahlen zu höheren Intensitäten verschobene Spektrum und die Tatsache, dass die nicht skalierte Intensität des MCC-Spektrum im Vergleich zu dem von Lactose um Faktor 20 höher war, zeigen darüber hinaus, dass MCC fluoresziert. Aufgrund ihrer Eigenschaften ist die MCC eines der meistverwendeten Tablettenfüllmaterialien. Da in dieser Arbeit robuste und repräsentative Modelle entwickelt werden sollen, wurde die MCC trotz der Fluoreszenz in den Tablettenkernen der Versuche H bis M verwendet. Demgegenüber weist das Spektrum von Magnesiumstearat intensiv ausgeprägte Raman-Peaks auf. Als Schmiermittel bei der Tablettenproduktion wurde jedoch nur ein geringer Anteil davon eingesetzt. Das untere Spektrum zeigt das Raman-Signal der aus den Materialien produzierten Tablette. Die durch MCC verursachte Fluoreszenz ist deutlich erkennbar. Die aufgrund der Anwesenheit von Lactose und Magnesiumstearat entstehenden Peaks sind nur schwach ausgeprägt, sodass davon auszugehen ist, dass der Einfluss des Raman-Signals der Tablettenkerne auf die resultierenden Modelle gering ist.

3.4.3 Fluoreszenz und Auswahl der Überzugsmaterialien

Die Interferenz der Fluoreszenz ist eine der größten Herausforderungen bei der Raman-Spektroskopie [51]. Dieser Effekt tritt materialabhängig auf und ist nicht immer vorhersagbar. Bei der Raman-Messung fluoreszierender Proben kann es zu einer Überlagerung der Spektren bis zu deren vollständiger Verdeckung kommen. In farbigen Überzugsformulierungen zur Beschichtung von Tabletten werden sowohl Pigmente als auch Farbstoffe eingesetzt. Um die chemische Stabilität wasserlöslicher Farbstoffe zu erhöhen, werden bei der sogenannten Verlackung aus Farbstoffen und Fällungsmitteln

wasserunlösliche Salze hergestellt. Chemisch betrachtet handelt es sich bei Farblacken deshalb um Pigmente. In der vorliegenden Arbeit werden Sie jedoch als Farbstoffe bezeichnet, um sie von den Eisenoxid enthaltenden Farbpigmenten zu unterscheiden.

Da Pigmente und Farbstoffe beide fluoreszieren können [76, 78], stellte sich die Frage, ob die bei den Versuchen H bis M verwendeten Materialien fluoreszieren und zu einer Störung der Raman-Messung führen können. Die verwendeten Formulierungen sind kommerziell erhältlich, weshalb die quantitative Zusammensetzung einiger seitens der Hersteller nicht angegeben wird. Dennoch wurde für die vorliegende Arbeit die qualitative Zusammensetzung der Ausgangsmaterialien zur Verfügung gestellt, die in Abschnitt 6.1.3 erläutert ist. Tabelle 7 gibt an, ob die Formulierungen H bis M neben dem Weißpigment TiO_2 , das in allen enthalten war, farbige Pigmente und/ oder Farbstoffe enthalten.

Tabelle 7: Überblick über in den Formulierungen H bis M enthaltene Pigmente/ Farbstoffe

Formulierung	Weißpigment	Farbpigment	Farbstoff
H (rosa)	+	+	
I (gelb)	+	+	
J (rot)	+	+	
K (beige)	+	+	
L (grün)	+	+	+
M (blau)	+		+

Die Formulierungen H, I, J, K und L beinhalten als farbgebende Komponente Eisenoxide. Farbstoffe sind in den Formulierungen L und M enthalten. Die grünfarbige Formulierung L enthält sowohl Farbpigmente als auch Farbstoffe. Da anhand der Zusammensetzungen die mögliche Fluoreszenzaktivität der Überzugsformulierungen H bis M nicht mit Sicherheit bestimmt werden kann, wurden mit einem Mikroplattenleser Fluoreszenzmessungen durchgeführt. Zur Anregung wurden Exzitationswellenlängen zwischen 400 und 850 nm verwendet und die Emissionswellenlängen der Fluoreszenz gemessen. Vermessen wurden wässrige Suspensionen der Formulierungen. Die Massenanteile der Feststoffe wurden entsprechend den bei der Beschichtung verwendeten Überzugszubereitungen gewählt. Die Ergebnisse sind als Konturdiagramme in Abbildung 19 a) bis f) dargestellt. Hierin kann auf der Abszisse die Emissionswellenlänge abgelesen werden, bei der die Probe von der gewählten Exzitationswellenlänge (Ordinate) abhängig fluoresziert. Anhand der Farbskala auf der rechten Seite der Diagramme kann unterschieden werden, ob die Probe fluoresziert (violett bis gelb) oder nicht. Es gilt zu beachten, dass die Skalen unterschiedlich sind und zwischen 0 und 3600 variieren. Je höher die Zahl ist, desto stärker die fluoresziert die Probe.

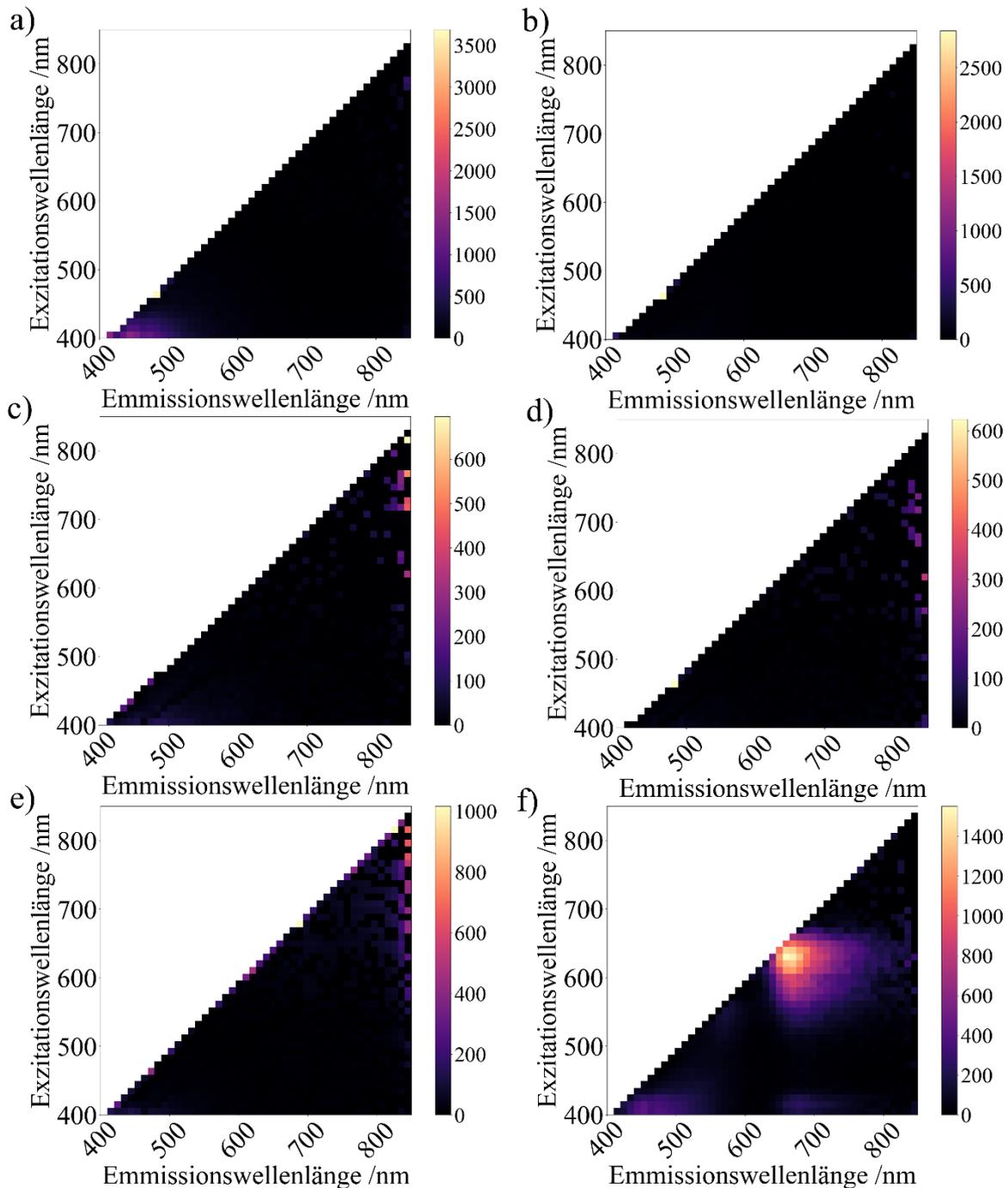


Abbildung 19: Ergebnisse der Fluoreszenzmessungen der wässrigen, farbigen Überzugszubereitungen der Versuche H (a, rosa), I (b, gelb), J (c, rot), K (d, beige), L (e, grün) und M (f, blau)

Bei Anregung mit Exzitacionswellenlängen von etwa 400 nm zeigt die rosafarbige Formulierung H Fluoreszenz (Abbildung 19 a). Die Farbe der Suspension entsteht aufgrund der Anwesenheit von Eisenoxiden. Sind diese gemahlen und weisen Partikelgrößen im Nanometerbereich auf, können sie zu Fluoreszenzerscheinungen führen [76]. Dahingegen fluoresziert die gelbfarbige Formulierung I (Abbildung 19 b) nicht. Die Fluoreszenzaktivität der Formulierungen J (rot), K (beige) und L (grün) ist nicht eindeutig bestimmbar. Es ist davon auszugehen, dass diese nicht fluoreszieren und es sich bei den vereinzelt

auf tretenden, helleren Stellen in den Konturdiagrammen um Messartefakte handelt. Dahingegen ist die Fluoreszenz der blauen Formulierung M in Abbildung 19 f) eindeutig identifizierbar. Wird diese Probe mit einer Exzitationswellenlänge von etwa 650 nm angeregt, zeigt sie starke Fluoreszenz. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Formulierung einen unbekanntem Anteil des fluoreszierenden [77] Farbstoffes Brilliantblau FCF enthält. Von den in den Formulierungen enthaltenen Bestandteilen wurde erwartet, dass auch die grüne Formulierung L Fluoreszenz zeigt, da auch diese als farbgebende Komponente Brilliantblau FCF als Farblack enthält. Aufgrund der fehlenden Fluoreszenz ist jedoch davon auszugehen, dass der Massenanteil des Farbstoffes in der Formulierung L geringer ist als in M. Dies kann auch aufgrund der Farbintensität von L abgeleitet werden, die wesentlich schwächer ausgeprägt ist als die von M.

Des Weiteren stellt sich hier die Frage, ob die zu versprühenden Formulierungen Raman-aktiv sind, da für die Entwicklung von Modellen Intensitätsänderungen der Spektren voraussetzen sind und das Signal der Tablettenkerne nur schwach ausgeprägt ist. Um die Raman-Aktivität der Überzugsmaterialien zu bestimmen, wurden aus den Überzugzubereitungen der Versuche H bis M repräsentativ für den Film auf den Tabletten mittels *Solvent-Casting*-Methode Filme ausgezogen. Die Raman-Spektren der trockenen Filme wurden unter Verwendung der gleichen Laseranregungszeit ($t = 2$ s) vermessen und sind in Abbildung 20 dargestellt.

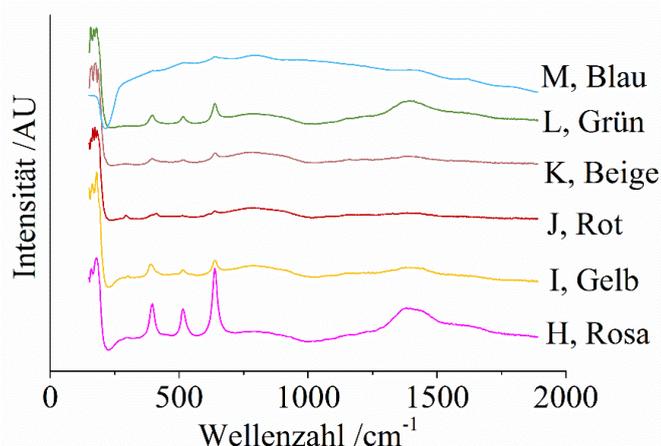


Abbildung 20: Skalierte Raman-Spektren der aus den Überzugzubereitungen ausgezogenen Filme

Die Intensitäten der Spektren waren unterschiedlich, weshalb sie für eine bessere Darstellung und Vergleichbarkeit für die Abbildung skaliert wurden. Bei der Vermessung war auffallend, dass das Spektrum der Formulierung M (blau) besonders hohe Intensitäten aufwies, was mit dessen Fluoreszenzaktivität erklärt werden kann. In allen in der Abbildung gezeigten Spektren sind die drei charakteristischen TiO_2 -Peaks bei 396, 515 und 638 cm^{-1} erkennbar. Diese sind unterschiedlich stark ausgeprägt. Besonders deutlich sind sie in den Spektren der rosafarbenen Formulierung H und den Formulierungen I (gelb) und L (grün) erkennbar. Dahingegen sind diese Peaks in den Spektren von J (rot) und M (blau) nur schwach ausgeprägt. Keines der Spektren weist weitere intensiv ausgeprägte Raman-Peaks auf, was darauf deutet, dass die weiteren in den Formulierungen verwendeten Materialien

nicht oder nur schwach Raman-aktiv sind. Ungeachtet der wenig ausgeprägten Raman-Peaks wurden alle Formulierungen verwendet, um die Grenzen der Analysemethoden zu testen.

Um die Raman-spektroskopische Vermessung fluoreszierender Proben zu ermöglichen, sind in der Literatur verschiedene Ansätze beschrieben. So kann durch eine Photobleichung die Struktur des Fluorophors durch Bestrahlung mit Anregungslicht zerstört werden [143]. Dieser Schritt ist jedoch zeitaufwendig, da die benötigten Anregungszeiten materialabhängig sind und empirisch ermittelt werden müssen. Ein weiteres Vorgehen ist die Anpassung der Laserleistung [70], sofern dies durch den Versuchsaufbau möglich ist. In der Literatur ist zur Raman-Messung fluoreszierender Proben auch die Verwendung unterschiedlicher Exzitationswellenlängen beschrieben. Schulte et al. [71] konnten unter Verwendung verschiedener Exzitationswellenlängen zwischen 458 und 1064 nm Raman-Spektren fluoreszierender Pigmente aufnehmen. Thorley et al. [144] diskutierten den Einfluss unterschiedlicher Exzitationswellenlängen auf Raman-Spektren verschiedener Wirkstoffe. Die verwendeten Wellenlängen lagen im ultravioletten, sichtbaren und nahen Infrarotbereich zwischen 244 und 785 nm. Nur bei Anregung im sichtbaren Bereich fluoreszierten die vermessenen Proben. Diese Beispiele zeigen, dass für die Raman-Messung unterschiedlicher Materialien keine allgemein gültige Vorgehensweise festgelegt werden kann. Die beschriebenen Vorgehensweisen sind im Besonderen bei der Durchführung von off-line Messungen anwendbar. Werden Spektren in-line aufgenommen, können diese Anpassungen nicht einfach vorgenommen werden.

Für die Auswertung der in-line aufgenommenen Raman-Spektren der vorliegenden Arbeit sollen verschiedene Analyseverfahren verglichen und beurteilt werden. Aufgrund der schwachen Tablettenkernsignale, der Fluoreszenz einiger Ausgangsmaterialien sowie gering Raman-aktiven Materialien der Überzugsformulierungen wird erwartet, dass die Analyse der Daten und die Entwicklung der Modelle schwierig wird. Dies gilt im Besonderen für die Versuche H und M. Dennoch sollen für alle durchgeführten Versuche möglichst einfache Modelle gebildet werden, die so viele Daten wie möglich beschreiben.

3.4.4 Datenaufbereitung

Alle Datensätze der Versuche H bis M wurden wie in Abschnitt 3.1.2.1 beschrieben aufbereitet. Die Durchführung erfolgte iterativ abwechselnd mit der Kalibrierung. Eine Ausreißeranalyse wurde mittels DModX-Test und Hotellings T^2 -Test durchgeführt. Als Ausreißer wurden zwei Datenpunkte bei Versuch H3, ein Datenpunkt bei Versuch I2 sowie ein Datenpunkt bei Versuch M2 detektiert und ausgeschlossen, da sie aufgrund externer Störungseinflüsse verursacht wurden.

Die bei den Versuchen H bis M gemessenen Raman-Spektren wurden standardisiert. Abbildung 21 zeigt die nicht vorbehandelten (links) und standardisierten (rechts) Raman-Spektren zu Prozessbeginn ($t = 0$, hellgrau), -mitte ($t = 25$ min, mittelgrau) und -ende ($t = 50$ min, schwarz) über den gesamten gemessenen Wellenzahlenbereich zwischen 150 und 1890 cm^{-1} für die Datensätze H1 bis M1. Die Intensitäten der nicht vorbehandelten Spektren stellen Relativwerte dar.

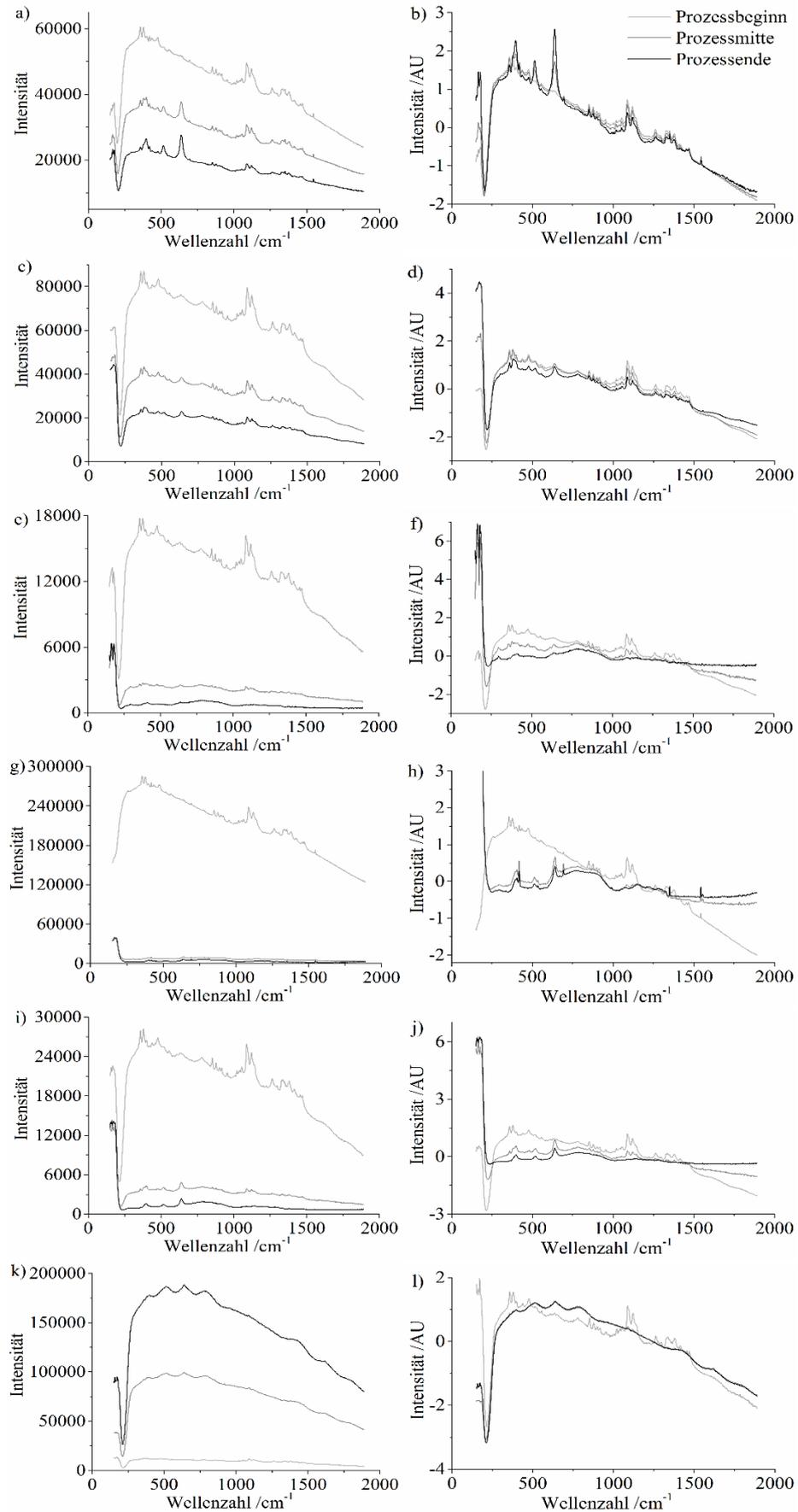


Abbildung 21: Raman-Spektren zu Prozessbeginn (hellgrau), -mitte (mittelgrau) und -ende (schwarz), nicht vorbehandelt (links) und standardisiert (rechts), für die Versuche H1 (rosa: a, b), J1 (gelb: c, d), K1 (rot: e, f), L1 (grün: i, j) und M1 (blau: k, l)

Die bei Versuch H (rosa) aufgenommenen Spektren sind in Abbildung 21 a) (nicht vorbehandelt) und b) (standardisiert) dargestellt. Während der Beschichtung nimmt die relative Intensität der nicht vorbehandelten Spektren in etwa linear ab. Im standardisierten Spektrum sind die drei charakteristischen TiO_2 -Peaks, eindeutig identifizierbar. Die Differenzen der Peakmaxima der zu Prozessbeginn, -mitte und -ende aufgenommenen Spektren entsprechen einander. Hieraus wird abgeleitet, dass die Intensitätsänderung der Raman-Spektren während der Beschichtung für H linear war. Aufgrund der deutlichen Intensitätsänderungen wird erwartet, dass eine Modellbildung für H möglich ist.

Die Intensitätsänderungen der standardisierten Spektren von Versuch I (gelb, Abbildung 21 d) sind dahingegen nur in einem Wellenzahlenbereich zwischen 800 und 1500 cm^{-1} linear. Zwischen 250 und 800 cm^{-1} verändern sich die Spektren während der ersten Prozesshälfte nur geringfügig, während die Intensitätsänderung während der zweiten Prozesshälfte stärker ist.

Abbildung 21 e) und f) zeigen die Spektren für Versuch J (rot). Die Intensitäten der standardisierten Spektren verändern sich linear. Da die Überzugsformulierung jedoch keine ausgeprägten Raman-Peaks verursacht (Abbildung 20), entstehen im Gegensatz zu den Versuchen H und I während der Beschichtung keine neuen Raman-Peaks. Die schwach ausgeprägten Peaks des Tablettenkernsignals werden während der Beschichtung überdeckt. Hier stellt sich die Frage, ob die Intensitätsänderungen ausreichend sind, um darauf basierend eine Modellierung für die Daten des Versuchs J durchzuführen.

Gemeinsamkeiten lassen sich zwischen den Spektren der Versuche K (beige, Abbildung 21 g und h) und L (grün, Abbildung 21 i und j) feststellen. Mit dem Auftrag des Überzuges nehmen die Signale der Tablettenkerne besonders während der ersten Hälfte des Prozesses ab. Während der zweiten Prozesshälfte ändern sich die Intensitäten der Spektren hingegen nur geringfügig. Diese nichtlineare Signaländerung könnte auf eine Sättigung der Raman-Spektren zurückgeführt werden. Ist der Anteil der in den Überzugszubereitungen enthaltenen Feststoffpartikeln hoch, können aufgrund der begrenzten Eindringtiefe des Lasers keine Signalunterschiede gemessen werden.

Abbildung 21 k) zeigt, dass die Intensitäten der nicht vorbehandelten Spektren von M (blau) im Unterschied zu denen der anderen Versuche nicht ab- sondern zunehmen. Die Ursache hierfür ist die fluoreszierende Überzugsformulierung, die zu intensiveren Raman-Spektren führt. In Abbildung 21 l) ist des Weiteren die Sättigung des Raman-Signals erkennbar. Die Raman-Peaks der Tablettenkerne werden während der Beschichtung von denen des Überzugsmaterials überdeckt. Deshalb kann nach 25 min keine Änderung des Signals beobachtet werden. Da die Spektren zwischen $t = 25\text{ min}$ und $t = 50\text{ min}$ keine Intensitätsunterschiede aufweisen, wird vermutet, dass eine Modellierung des Datensatzes M nicht bis zum Ende der Prozesszeit möglich sein wird.

In Abbildung 22 werden die Spektren von M mit denen des Datensatzes H verglichen, die eine lineare Intensitätsveränderung über die gesamte Prozesszeit aufweisen. In der Abbildung sind die nicht vorbehandelten (links) und standardisierten (rechts) Spektren von H (a und b) und M (c und d) jeder zehnten Prozessminute zwischen 300 und 1600 cm^{-1} dargestellt.

Die Intensitätsänderung der nicht vorbehandelten Raman-Signale von H ist nicht über den gesamten Prozesszeitraum linear (Abbildung 22 a). Nach Standardisierung dieser Spektren kann jedoch eine lineare Signaländerung gesehen werden. Weiterhin ist ein Wachstum der TiO_2 -Peaks der Überzugsformulierung während der Beschichtung zu sehen. Bereits nach 10 min kann bei 638 cm^{-1} ein Peak erkannt werden. Dies ist auf die verhältnismäßig starke Raman-Aktivität der Überzugsformulierung H zurückzuführen (Abbildung 20).

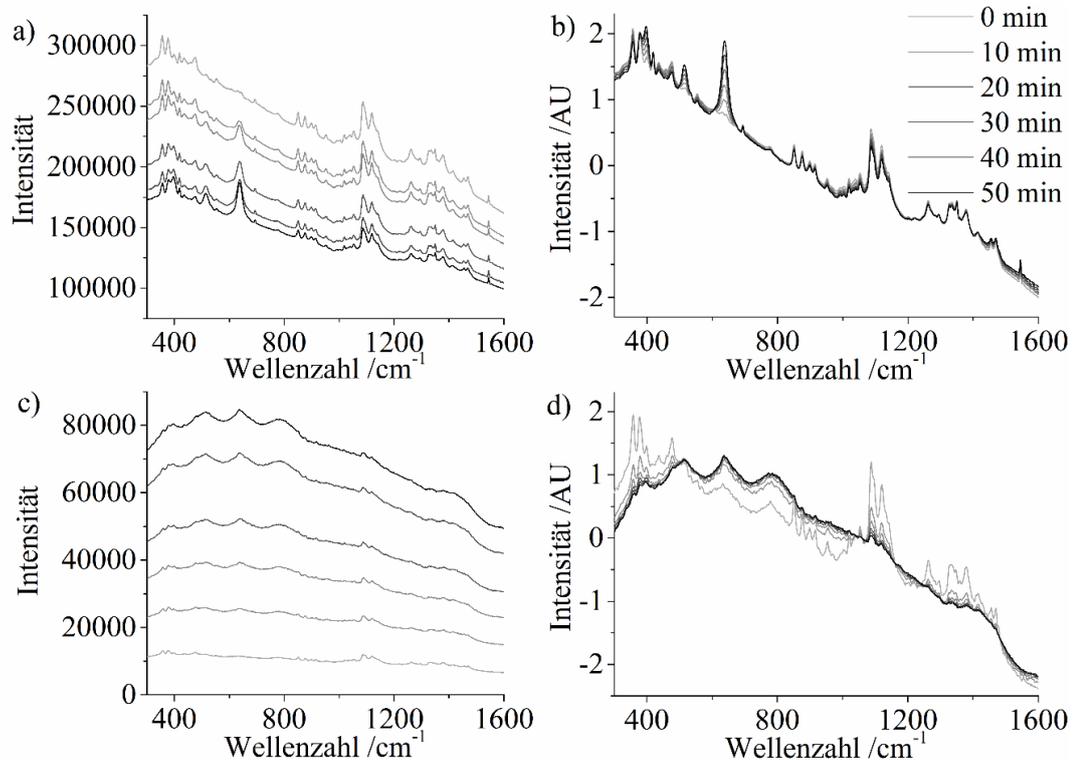


Abbildung 22: Nicht vorbehandelte (links) und standardisierte (rechts) Spektren jeder zehnten Prozessminute für Versuch H (rosa, a und b) und Versuch M (blau, c und d)

Die Intensitäten der nicht vorbehandelten Spektren von M (Abbildung 22 c) nehmen mit zunehmender Schichtdicke gleichmäßig zu. Dabei werden die bereits schwach ausgeprägten Peaks des Tablettenkernmaterials überdeckt. Zudem bilden sich während der Beschichtung aufgrund der fehlenden Raman-Aktivität der Überzugsformulierung M keine neuen Peaks aus. Die standardisierten Spektren von M (Abbildung 22 d) verändern sich aufgrund einer Raman-Signalsättigung nach bereits 20 min nicht mehr. Eine gleichmäßige Farbe des Überzugs auf den Tabletten war nach 20 min jedoch noch nicht erreicht. Dies kann mit einer berechneten Schichtdicke des Filmüberzugs von $8,44\text{ }\mu\text{m}$ erklärt werden. Bei fehlenden Intensitätsänderungen der Raman-Spektren können diese nicht zur Modellentwicklung verwendet werden, sodass eine Modellierung für den Versuch M nicht möglich wäre. Aus diesem Grund wird geprüft, ob es möglich ist, nicht vorbehandelte Spektren zu verwenden. Somit wurden für die Modellierung die Spektren der Versuche H, I, J, K und L standardisiert und die von M nicht.

Aufgrund der geringen Raman-Aktivität der Tablettenkerne und Überzugsmaterialien war die Auswahl eines zu untersuchenden Wellenzahlenbereichs herausfordernd. Auch eine Auswahl mit Hilfe der Faktorladungen war nicht eindeutig möglich. Nur die Faktorladungen

der drei charakteristischen TiO_2 -Peaks wiesen geringfügig höhere Werte auf, sodass der Bereich zwischen 396 und 638 cm^{-1} eingeschlossen sein sollte. Um den Einfluss verschiedener Wellenzahlenbereiche zu untersuchen, wurden zur Auswertung der Versuche folgende vier Bereiche standardisiert und untersucht: 150 bis 1890 cm^{-1} , 300 bis 800 cm^{-1} , 300 bis 1200 cm^{-1} und 300 bis 1600 cm^{-1} . Die Auswahl dieser Bereiche erfolgte nicht iterativ abwechselnd mit der Erstellung der Kalibriermodelle, sondern aufgrund der im Folgenden dargestellten Überlegungen. Der erste Bereich stellt den gesamten gemessenen Bereich dar. Von den verbleibenden Bereichen sind die gemessenen Spektren unterhalb von 300 cm^{-1} und oberhalb von 1600 cm^{-1} ausgeschlossen, da sie keine Information beinhalten (Abbildung 21) und verrauscht sind. Die charakteristischen TiO_2 -Peaks bilden sich in der Region zwischen 300 und 800 cm^{-1} , sodass dieser eingeschlossen sein soll. Dieser Bereich wurde in 400 cm^{-1} -Schritten auf 1200 cm^{-1} bzw. 1600 cm^{-1} ausgeweitet, da hier die in den Tablettenkernen verwendeten Materialien Lactose und Magnesiumstearat Raman-aktiv sind. Durch die Untersuchung verschieden breiter Wellenzahlenbereiche soll geprüft werden, ob die Güte der Modelle mit einer Zunahme der darin enthaltenen Informationen zunimmt.

Da sich die Intensitäten der Spektren während der Beschichtung zum Teil nicht linear verändern, war es nicht für alle Versuche möglich, eine einfache lineare Regression für die UVDA durchzuführen. Die Daten der Versuche K (beige) und L (grün) wurden über ein Polynom dritter Ordnung angepasst. Um dafür eine geeignete Wellenzahl zu finden, wurde eine PCA durchgeführt und die Wellenzahl mit dem größten absoluten Faktorladungswert wurde ausgesucht. Für die Untersuchung des Wellenzahlenbereiches 150 bis 1890 cm^{-1} wurden zwei Wellenzahlen ausgewählt, da aufgrund des in den Spektren enthaltenen Rauschens keine eindeutige Wahl getroffen werden konnte. Aufgrund der zum Teil nichtlinearen Intensitätsänderungen der Spektren ist davon auszugehen, dass die SBC nicht für die Modellierung aller Datensätze geeignet ist. Um bei der Auswertung dennoch vorab vorhandenes Prozesswissen integrieren zu können, wurden die Datensätze zusätzlich mittels MCR ausgewertet. Diese Methode wurde in der Literatur bislang noch nicht zur Bestimmung von Schichtdicken von Tablettenüberzügen eingesetzt, weshalb geprüft werden sollte, ob die MCR zur Auswertung von in-line gemessenen Raman-Spektren geeignet ist.

Die Datensätze der Versuche H bis M sollen für die gesamte Prozesszeit von 50 min ausgewertet werden. Beschichtungsversuche mit farbigen Überzügen können jedoch auch vorher beendet werden, wenn eine Farbsättigung erreicht worden ist. Dies trifft zu, wenn alle Tablettenkerne gleichmäßig mit einem Film überzogen sind und ein Schwellenwert von 5 min zusätzlicher Beschichtungszeit überschritten worden ist. Die Farbbestimmung der Überzüge wurde visuell durchgeführt. Hierbei wurde festgestellt, dass sich die Farbe der bei Versuch H (rosa) beschichteten Tabletten nach 20 min nicht mehr veränderte. Nach 25 min Beschichtung veränderte sich die Farbe der roten Tabletten aus Versuch J nicht mehr. Alle anderen Versuche könnten nach 30 min beendet werden, da danach keine Farbänderung der Überzüge feststellbar war.

3.4.5 Kalibrierung und Validierung

Die Daten der Versuche H1, I1, J1, K1, L1 und M1 wurden zur Erstellung der Kalibriermodelle verwendet. Da sich die Peakintensitäten der Spektren nur geringfügig veränderten, war die Anzahl der zu verwendenden LV nicht eindeutig bestimmbar. Aus diesem Grund wurden weitere Versuche (H2, I2, J2, K2, L2 und M2) durchgeführt, deren Daten zur Erstellung externer Validiermodelle verwendet wurden. Um die Robustheit der Modelle zu erhöhen, wurden die Beschichtungsversuche H2 bis M2 an anderen Tagen durchgeführt als die Versuche H1 bis M1.

Alle Daten wurden mit den Analysemethoden SBC, PLSR, MCR und UVDA ausgewertet. Hierfür wurden die Raman-Spektren in den im Abschnitt 3.4.4 ausgewählten Wellenzahlenbereichen standardisiert und untersucht. Eine Ausnahme stellen die Spektren des Versuchs M dar, die nicht vorbehandelt worden sind.

Bei der Erstellung der SBC-Modelle wurde auf die Berechnung des Skalierungsfaktors f verzichtet. Dieser wurde direkt mittels der in den Abschnitten 3.1.3 und 6.4.3.5 beschriebenen Zählschleife iterativ optimiert, da dieser Ansatz immer zu Modellen höherer Güte führt und weniger zeitintensiv ist.

Für die Durchführung der MCR gibt es abhängig vom verwendeten Analyseprogramm eine Vielzahl von Nebenbedingungen, die vor der Berechnung festgesetzt werden können. Im Folgenden werden nur die für die Auswertung der Datensätze H bis M verwendeten Nebenbedingungen erläutert. Für weitergehende Informationen sei auf die entsprechende Literatur verwiesen [124, 125]. Bei der Erstellung aller MCR-Kalibrier- und Validiermodelle wurden zwei LV verwendet. Diese Anzahl wurde durch eine Eigenwertzerlegung der standardisierten Spektren in dem verwendeten Programm MCR-ALS GUI 2.0 bestimmt. Ein Faktor kommt aufgrund der Informationen der Tablettenkernsignale zustande und der zweite aus denen der Überzugsformulierung. Da keines der verwendeten Materialien zur Bildung intensiv ausgeprägter Raman-Peaks führt, werden keine weiteren LV benötigt. Als Reinkomponenten wurden die Spektren der Tablettenkerne und das der beschichteten Tabletten in die Berechnung integriert. Hierzu wurden die zu $t = 0$ und $t = 50$ min aufgenommenen, standardisierten Spektren verwendet. Des Weiteren wurde als Nebenbedingung festgesetzt, dass die y-Variable nicht negativ sein kann, da die Masse der versprühten Suspension keine negativen Werte annimmt. Durch Berücksichtigung dieses vorab vorhandenen Prozesswissens konnte in den berechneten MCR-Modellen ein größerer Anteil an Information berücksichtigt werden.

Die Erstellung der Kalibrier- und Validiermodelle erfolgte wie in Abschnitt 3.1.3 für die Datensätze A und B beschrieben. Zur Modellvalidierung wurden separate Datensätze (H2, I2, ...) verwendet, sodass auf die Durchführung interner Kreuzvalidierungen verzichtet wurde. Aus diesem Grund entfällt im Folgenden die Angabe des Q^2 aus der Kreuzvalidierung. Tabelle 8 zeigt die berechneten Gütemaße RMSEC und RMSEV und die dazugehörigen Bestimmtheitsmaße R^2 der Kalibrierung (R^2 (C)) und der Validierung (R^2 (V)). Für jede Auswertemethode ist der Wellenzahlenbereich angegeben, dessen Untersuchung zu dem Modell höchster Güte führte. Die detaillierteren Ergebnisse aller untersuchten Wellenzahlenbereiche für alle Analysemethoden zeigt Tabelle 27 im Anhang.

Farbige Filmüberzüge

Die nach PLSR in der Klammer angegebene Zahl repräsentiert die Anzahl der verwendeten LV. Für die UVDA beschreibt die eingeklammerte Zahl nach Angabe des Wellenzahlenbereiches diejenige Wellenzahl, bei der die UVDA durchgeführt wurde.

Tabelle 8: Gütemaße der Kalibrier- und Validiermodelle der Datensätze H1/ H2, I1/ I2, J1/ J2, K1/ K2, L1/ L2, M1/ M2 für ausgewählte Wellenzahlenbereiche

Datensatz	Methode	Wellenzahlenbereich /cm ⁻¹	R ² (C)	RMSEC /%	R ² (V)	RMSEV /%
H1/ H2 (rosa)	SBC	300-800	0,9960	2,35	0,9942	6,90
	PLSR (2 LV)	300-800	0,9997	0,50	0,9997	0,96
	MCR	300-1600	0,9997	0,49	0,9991	1,61
	UVDA	300-1600 (638)	0,9997	0,52	0,9989	0,97
I1/ I2 (gelb)	SBC	300-1200	0,9643	7,78	0,9851	13,91
	PLSR (3 LV)	300-800	0,9996	0,62	0,9995	3,23
	MCR	300-800	0,9871	3,38	0,9927	7,46
	UVDA	300-1600 (640)	0,9982	1,26	0,9959	5,12
J1/ J2 (rot)	SBC	300-800	0,2731	25,30	0,0781	48,39
	PLSR (3 LV)	300-1200	0,9958	2,00	0,9836	8,96
	MCR	300-1200	0,9819	4,00	0,9646	7,91
	UVDA	300-1600 (642)	0,9543	6,45	0,9633	8,03
K1/ K2 (beige)	SBC	300-1600	0,9436	9,40	0,7485	16,11
	PLSR (3 LV)	300-1600	0,9958	2,02	0,9881	5,90
	MCR	300-1200	0,9513	6,79	0,9492	6,94
	UVDA	300-1200 (642)	0,9988	0,99	0,9969	4,65
L1/ L2 (grün)	SBC	300-1600	0,9911	2,81	0,9923	10,21
	PLSR (3 LV)	300-1600	0,9988	1,05	0,9999	6,44
	MCR	300-800	0,9794	4,28	0,9730	5,70
	UVDA	300-1200 (638)	0,9990	1,00	0,9967	4,04
M1/ M2 (blau)	SBC	300-1200	0,9205	8,47	0,9115	10,16
	PLSR (2 LV)	300-1200	0,9987	1,13	0,9972	4,75
	MCR	300-1200	0,9960	1,89	0,9970	8,43
	UVDA	150-1890 (1424)	0,9941	2,30	0,9968	1,77

Auffallend ist, dass von den vier untersuchten Wellenzahlenbereichen der gesamte gemessene Bereich von 150 bis 1890 cm⁻¹ nur einmal in der Tabelle vertreten ist (UVDA von M1/M2). Dies ist darauf zurückzuführen, dass hierin neben dem Signal auch Rauschen beinhaltet ist (3.4.4). Des Weiteren zeigen die Ergebnisse, dass die SBC-Methode außer bei der Analyse von L1 zu den höchsten RMSE-Werten führt. Es kommt auch vor, dass der RMSE-Wert aus dem SBC-Modell bis um Faktor 13 höher ist als der aus mittels anderer Analysemethoden berechnete, wie z. B. bei J1 (RMSEC aus SBC beträgt 25,30 % und aus

PLSR 2,00 %). Diese vergleichbar hohen Fehlerwerte zeigen, dass die SBC zur Auswertung einiger Datensätze gänzlich ungeeignet sein könnte. Überraschenderweise führte die UVDA zu Modellen hoher Güte, dessen Fehlerwerte mit denen der MVDA-Methoden vergleichbar waren. Der hierbei am häufigsten untersuchte Peak kann TiO_2 zugeordnet werden. Die R^2 -Werte der univariaten Kalibrier- und Validiermodelle waren bis auf J1/ J2 alle größer als 0,9.

Besonders geringe RMSE-Werte wurden für die Datensätze H1 und H2 berechnet. Mit den erstellten Modellen können mehr als 99 % der in den Daten enthaltenen Varianz erklärt werden ($R^2 > 0,99$). Eine SBC-Analyse der Daten führt zu den höchsten Fehlerwerten (RMSEC = 2,35 % bzw. RMSEV = 6,90 %). Davon abgesehen sind alle anderen RMSE-Werte kleiner als 1,7 %. Auch die mit Hilfe MCR-Methode entwickelten Modelle können die Daten ausreichend beschreiben (RMSEC = 0,49 % bzw. RMSEV = 1,61 %).

Auch für die Daten der Versuch I1/ I2 können konnten Modelle hoher Güte mit geringen Fehlerwerten entwickelt werden. Die Bestimmtheitsmaße aller Modelle sind größer als 0,9. Zur Beschreibung dieser Daten sind die Methoden PLSR und UVDA am besten geeignet, da die RMSE-Werte vergleichbar klein sind. Keiner der hiermit berechneten Kalibrier- oder Validierfehlerwerte ist größer als 5,12 %. Auch das MCR-Kalibriermodell mit einem RMSEC = 3,38 % kann die Daten hinreichend beschreiben. Da jedoch der R^2 -Wert des Kalibriermodells kleiner als 0,9 ist und der RMSEV um Faktor 2,2 größer ist, sollte eine Analyse solcher Daten bevorzugt mittels PLSR oder UVDA durchgeführt werden. Aufgrund der hohen und unterschiedlichen RMSE-Werte kann an dieser Stelle nicht eindeutig bestimmt werden, ob die SBC zur Auswertung dieser Versuche geeignet ist. Auch sind die Bestimmtheitsmaße der SBC-Modelle am kleinsten.

Für die Versuche J sind die mittels SBC berechneten RMSE-Werte von 25,0 % bzw. 48,39 % nicht akzeptabel. Auch aus den R^2 -Werten lässt sich folgern, dass die SBC für die Datensätze der rot beschichteten Tabletten als Analysemethode nicht geeignet ist. Ebenso war eine Modellierung mit Hilfe der verbleibenden Methoden problematisch, da die Farbe des roten Überzugs am intensivsten war (Abbildung 25) und hierdurch die Farbänderung und die Intensitätsänderungen der Spektren zu Prozessbeginn besonders stark ausgeprägt war. Des Weiteren war die Intensitätszunahme der Spektren nur zum Teil linear, was anhand Abbildung 24 diskutiert wird. Nur der R^2 der PLSR-Kalibrierung war größer als 0,99. An dieser Stelle ist anzumerken, dass alle RMSEV-Werte größer waren als die berechneten RMSEC-Werte. Die größte Differenz wurde mittels PLSR berechnet. Hier ist der Validierfehler (RMSEV = 8,96 %) um mehr als Faktor 4 größer als der Kalibrierfehler (2,00 %). Zwar nehmen die RMSE-Werte der univariaten Kalibrierung und Validierung ähnlichere Werte an (RMSEC = 6,45 % bzw. RMSEV = 8,03 %), die Bestimmtheitsmaße dieser Modelle sind jedoch mit 0,9543 bzw. 0,9633 vergleichsweise klein.

Die Analyse der Datensätze K1 und K2 resultiert in vergleichbaren Ergebnissen. Erneut sind die Fehler des SBC-Modells am größten. Auch die MCR ist zur Auswertung dieser Daten ungeeignet. Die RMSEC/ V-Werte sind zwar kleiner als 7 %, aber die R^2 -Werte der Modelle sind kleiner als 0,952. Dahingegen sind die mittels PLSR und UVDA berechneten RMSE-Werte akzeptabel und nicht größer als 5,90 %. Auch die R^2 -Werte sind größer als

0,988, sodass diese Methoden zur Datenauswertung der beige beschichteten Tabletten bevorzugt verwendet werden sollten.

Möglicherweise eignet sich die SBC für die Modellierung der Daten der grün beschichteten Tabletten (L). Bei der Erstellung des Kalibriermodells fiel auf, dass der mittels SBC berechnete RMSEC-Wert (2,81 %) akzeptabel und mit den restlichen RMSEC-Werten, die zwischen 1,00 % und 4,28 % lagen, vergleichbar. Im Gegensatz dazu beträgt der RMSEV 10,21 %. Es ist jedoch anzumerken, dass für L2 auch die Validierfehler der anderen Methoden höher sind (zwischen 4,04 % und 6,44 %). Weiterhin ist auffallend, dass die R^2 -Werte der MCR-Modelle die geringsten Werte aufweisen und mit der MCR der kleinste Anteil der in den Daten enthaltenen Varianz erklärt werden kann.

Im vorherigen Abschnitt wurde gezeigt, dass die für die Versuche M1 bis M3 verwendeten Materialien die stärkste Fluoreszenz aufwiesen und die Raman-Spektren nach einer Prozesszeit von bereits 20 min gesättigt waren. In den nicht vorbehandelten Spektren waren zwar keine intensiv ausgeprägten Raman-Peaks erkennbar, die Signalintensitäten nahmen jedoch während der Versuche zu. Aus diesem Grund wurden hierbei bei der Modellerstellung nicht vorbehandelte Spektren verwendet. Überraschenderweise war es mit fast allen Analysemethoden möglich, für die Versuche M1 und M2 Modelle zu entwickeln, die eine Beschreibung der Daten ermöglichen. Lediglich die Modellgüten der mittels SBC berechneten Kalibrier- und Validiermodelle sind zu schlecht, um die Daten ausreichend zu beschreiben. Die Bestimmtheitsmaße dieser Modelle sind nicht größer als 0,9205 und auch die mittleren Fehlerwerte sind mit 8,47 % (RMSEC) bzw. 10,16 % (RMSEV) vergleichbar hoch. Dieses Ergebnis unterstützt die Annahme, dass die SBC nicht zur Auswertung dieser komplexen Datensätze geeignet ist. Mittels PLSR, UVDA und MCR konnten für die Datensätze M1 und M2 Modelle entwickelt werden, dessen Bestimmtheitsmaße Werte größer als 0,99 sind. Die geringsten Fehler werden mittels UVDA mit einem RMSEC = 2,30 % und einem RMSEV = 1,77 % erhalten. Eine Analyse der Daten ist auch mittels PLSR möglich. Hierfür beträgt der RMSEC 1,13 %. Der RMSEV ist um Faktor 4,2 größer (4,75 %), aber noch akzeptabel. Eine größere Differenz weisen die RMSEC- und RMSEV-Werte auf, die mit Hilfe der MCR berechnet wurden. Hier beträgt der RMSEC 1,89 %, wohingegen der RMSEV mit 8,43 % um Faktor 4,5 größer ist. Ein Erklärungsansatz für die unterschiedlich großen mittleren Fehlerwerte ist die Durchführung der Versuche an unterschiedlichen Tagen. Hierdurch kann es, wie im Abschnitt 3.1.4 beschrieben, zu einer erhöhten Variabilität des Raman-Spektrometers kommen. Es ist jedoch auch möglich, dass die gebildeten Modelle nicht robust genug sind. Aus diesem Grund ist für diesen Datensatz eine Auswertung mittels UVDA zu bevorzugen.

Aus den Gütemaßen der Kalibrier- bzw. Validiermodelle lässt sich jedoch nicht erschließen, ob die gebildeten Modelle zur Prozessverfolgung der Beschichtungsversuche geeignet sind. Aus diesem Grund werden exemplarisch für die Kalibriermodelle die versprühten Massen der Überzugszubereitungen gegen die vorhergesagten Massen aufgetragen. In Abbildung 23 ist die versprühte Masse in schwarz dargestellt, die mittels PLSR vorhergesagte Masse in Rot, SBC in Blau, UVDA in Grün und MCR in Pink.

Die vorhergesagten Massen für Versuch H1 (rosa) zeigt Abbildung 23 a). Es ist erkennbar, dass das UVDA-Kalibriermodell den Prozessendpunkt geringfügig überschätzt. Mit allen anderen Analysemethoden kommt es zu einer Unterschätzung des Prozessendpunktes. Diese Abweichungen sind jedoch klein. Des Weiteren konnte eine Farbkonstanz der beschichteten Tabletten bereits nach 20 min erreicht werden (Abschnitt 3.4.4), sodass alle vier Analysemethoden zur Prozessüberwachung und Endpunktbestimmung des Versuchs H geeignet sind.

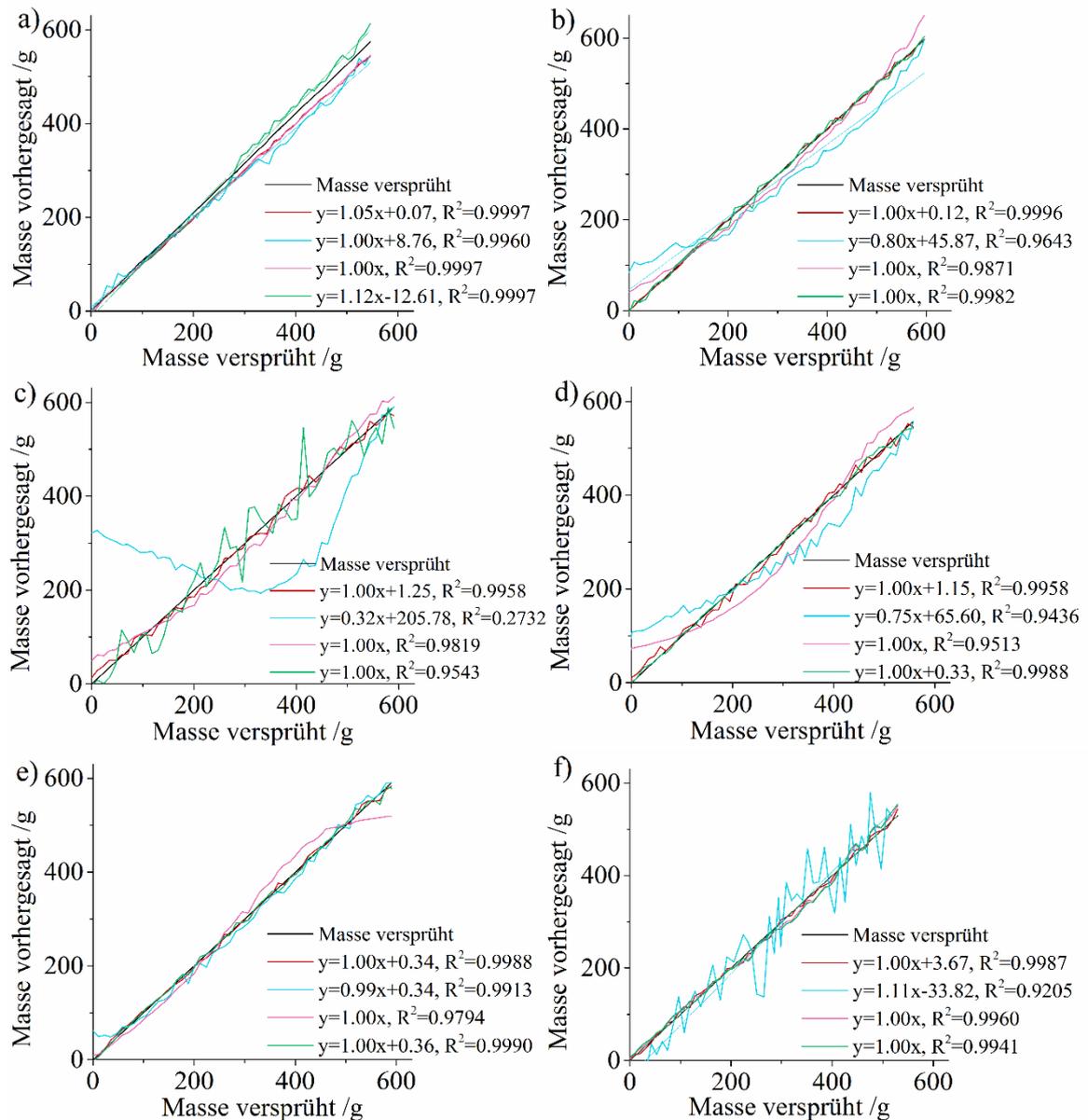


Abbildung 23: Vorhergesagte Massen der Überzugszubereitung gegen versprühte Massen der Kalibriermodelle für die Datensätze H1 (a, rosa), I1 (b, gelb), J1 (c, rot), K1 (d, beige), L1 (e, grün) und M1 (f, blau); versprühte Masse in schwarz, PLSR in rot, SBC in blau, MCR in pink und UVDA in grün

Abbildung 23 b) zeigt für Versuch I (gelb), dass die SBC zur Prozessverfolgung am wenigsten geeignet ist. Zu Beginn wird die versprühte Masse überschätzt und während der zweiten Hälfte des Prozesses unterschätzt. Zwar kann der Prozessendpunkt mittels SBC

vorhergesagt werden, ein vorzeitiger Prozessabbruch nach Erreichen der Farbkonstanz ist bei Verwendung dieser Methode jedoch nicht empfehlenswert, da die versprühte Masse nicht genau genug vorhergesagt werden kann. Alle anderen Methoden sind grundsätzlich zur Prozessverfolgung dieses Versuchs geeignet, wobei die PLSR und UVDA am besten geeignet sind. Für den Versuch J1 (Abbildung 23 c) ist neben der PLSR auch die MCR zur Prozessverfolgung geeignet. Die SBC ist hingegen zur Modellierung dieses Datensatzes ungeeignet. Zu Prozessbeginn wird die versprühte Masse der Überzugszubereitung stark überschätzt und anschließend unterschätzt. Der Grund für die genaue Vorhersage des Prozessendpunktes ist die Optimierung der Berechnung für diesen „Arbeitspunkt“, die wie in Gleichung 14 angegeben durchgeführt wird. Interessanterweise ist auch die UVDA zur Prozessverfolgung dieses Versuchs nicht geeignet. Abweichungen von der versprühten Masse können während der gesamten Beschichtung beobachtet werden, was sich auch in dem R^2 von 0,9543 ausdrückt. Dies stellt einen Sonderfall dar, da alle anderen Versuche mittels UVDA verfolgt werden können.

Für Versuch K1 ist neben der UVDA auch die PLSR zur Prozessverfolgung geeignet (Abbildung 23 d). Dies drückt sich auch in den Bestimmtheitsmaßen aus ($R^2 = 0,9988$ bzw. 0,9958). Demgegenüber sind die Abweichungen der vorhergesagten Massen, die mit Hilfe der SBC und MCR berechnet wurden, größer. Dies entspricht den Gütemaßen der Kalibriermodelle in Tabelle 8 ($R^2 = 0,9436$ bzw. 0,9513).

Die Tabelle zeigt weiterhin, dass die geringsten Kalibrier- und Validierfehler für die Versuche H (rosa) und L (grün) berechnet werden konnten. Beide Versuche lassen sich zudem mit fast allen Methoden verfolgen. Einzig die MCR-Vorhersage führt zu einer geringfügigen Abweichung in der zweiten Hälfte der Prozesszeit, sodass die anderen Methoden bevorzugt werden sollten. Hervorzuheben ist an dieser Stelle, dass auch die SBC zur Vorhersage beider Datensätze geeignet ist. Im Gegensatz dazu weicht die mittels SBC vorhergesagte Masse für die Versuche I1, J1, K1 und M1 am stärksten von der versprühten Masse ab.

Mit Ausnahme der SBC-Methode sind alle Analysemethoden für die Auswertung der Daten von Versuch M1 (blau, Abbildung 23 f) geeignet. Die mittels SBC vorhergesagte Masse zeigt jedoch während des gesamten Prozesses positive und negative Abweichungen von der versprühten Masse.

Die Ergebnisse werfen die weiterführende Frage auf, warum eine Modellbildung für die Datensätze H und M möglich ist, gleichwohl die Überzugsformulierungen fluoreszieren (Abbildung 19). Hinzu kommt, dass die Raman-Spektren der Überzugsformulierung von Versuch H während der Beschichtung nicht überdeckt werden (Abbildung 21), obwohl es bei Versuch M aufgrund der auftretenden Fluoreszenz zu einer Signalsättigung kommt und die Peaks des Raman-Spektrums kaum erkennbar sind. Dies kann auf den bei Raman-Messungen verwendeten Laser zurückgeführt werden, dessen Exzitationswellenlänge bei 785 nm liegt. Abbildung 19 zeigt, dass die Anregung des blauen Überzugsmaterials aus Versuch M mit 785 nm zu Fluoreszenzerscheinungen führt. Diese Anregungswellenlänge führt jedoch nicht bei dem Überzugsmaterial aus Versuch H zur Fluoreszenz, sodass die Peaks der gemessenen Raman-Spektren vergleichbar intensiver ausgeprägt sind.

Die in Abbildung 23 vorhergesagten Massen zeigen, dass die PLSR zur Prozessüberwachung der Beschichtungsversuche am geeignetsten ist. Interessanterweise lassen sich mittels univariater Datenanalyse vergleichbare Ergebnisse erzielen. Es konnte auch gezeigt werden, dass die Modellierung mittels MCR möglich ist. Aufgrund teils auftretender Abweichungen sollte jedoch versuchsabhängig entschieden werden, ob die MCR zur Analyse verwendet werden soll. Anders verhält es sich mit der SBC. Eine Prozessüberwachung ist mit dieser Methode nur für H1 und L1 möglich. Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen der Abschnitte 3.1 und 3.3. Für die dort vorgestellten Versuche wurden mittels SBC zur PLSR und UVDA vergleichbare Modelle entwickelt. Demgegenüber war die SBC zur Auswertung der sich nur geringfügig verändernden Spektren des Abschnittes 3.2 nicht geeignet. Es wurde jedoch gezeigt, dass sich die Intensitäten der Spektren des vorliegenden Abschnittes stärker verändern. Dies führt zur Frage, warum die SBC zur Auswertung fast aller gezeigten Versuche dieses Abschnittes ungeeignet ist. In Abbildung 21 wurde gezeigt, dass der Auftrag der Überzugzubereitung zu Intensitätsänderungen der Raman-Spektren führt. Hierbei muss jedoch beachtet werden, dass diese Änderungen geringfügig sind. Durch die Verwendung der wirkstofffreien Tablettenkerne ist das zu Prozessbeginn gemessene Raman-Spektrum schwach ausgeprägt und enthält keine intensiven Peaks. Auch die Überzugsmaterialien führen nicht zur Bildung intensiv ausgeprägter Raman-Peaks. Aufgrund der geringen Intensitätsunterschiede ist die Modellbildung von Beginn an erschwert. Diese Vermutung wird anhand der Datensätze H1 (rosa) und L1 (grün) bestätigt, für die eine SBC-Analyse möglich ist. Die für diese Versuche verwendeten Überzüge führen zur Bildung der vergleichsweise intensivsten Raman-Peaks (Abbildung 20). Als weiterer möglicher Grund kann aufgeführt werden, dass sich die Intensitäten der Spektren während des Prozesses nicht über den gesamten gemessenen Bereich linear verändern. Für die Auswertung solcher Datensätze ist die SBC-Methode nicht geeignet, da sie auf einer linearen Grundgleichung basiert (Gleichung 8). Eine Auswertung mittels UVDA ist hingegen möglich, da zur Analyse ein Peak ausgesucht werden kann, dessen Intensität sich linear ändert. Da ein solcher Peak für K und L nicht gefunden werden konnte, erfolgte eine Anpassung der Daten über ein Polynom dritter Ordnung.

Aufgrund der in Abbildung 23 gezeigten Diagramme stellt sich hier die Frage, warum die Abweichung der vorhergesagten Massen bei den SBC-Kalibriermodellen von J1 und M1 stärker ist als bei den anderen Versuchen. Des Weiteren war es nur für J1 nicht möglich, den Prozess mittels UVDA zu verfolgen. Für M1 lässt sich die Abweichung aufgrund der Fluoreszenzaktivität des verwendeten Materials und einer dadurch zustande kommenden Signalsättigung begründen. Dies trifft jedoch auf das beim Versuch J verwendete Überzugsmaterial nicht zu.

Möglicherweise lässt sich durch eine nähere Betrachtung der Spektren ein Erklärungsansatz finden. Aus diesem Grund werden in Abbildung 24 die für die Erstellung des Kalibriermodells verwendeten Spektren jeder zehnten Minute des Datensatzes J1 in einem Wellenzahlenbereich zwischen 300 und 1600 cm^{-1} gezeigt. In der Darstellung sind die Bereiche darunter und darüber abgeschnitten, da diese aus Rauschen bestehen.

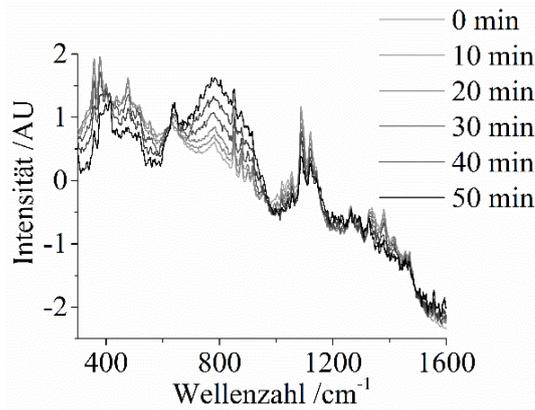


Abbildung 24: Standardisierte Spektren jeder zehnten Prozessminute für J1, von hellgrau nach schwarz

Die Intensitätsänderungen der Spektren unterscheiden sich in verschiedenen Wellenzahlenbereichen. Zwischen 300 und 600 cm^{-1} kann in den ersten zehn Prozessminuten nur eine geringe Signaländerung beobachtet werden. Diese ist hingegen zwischen 600 und 1600 cm^{-1} annähernd linear, weshalb der Peak bei 642 cm^{-1} für die UVDA ausgewählt wurde. Dennoch ist die Intensitätsänderung dieses Peaks nicht über die gesamte Prozesszeit linear, sodass die vorhergesagten Massen der Überzugszubereitung von der versprühten Masse stark abweichen. Hinzu kommt, dass sich die Intensitäten der Spektren ab 1000 cm^{-1} nur geringfügig ändern, sodass die darüberliegenden Wellenzahlenbereiche nur wenig Information beinhalten. Auch bei Betrachtung der unbeschichteten Spektren des Datensatzes J1 in Abbildung 21 e) wird deutlich, dass sich die Spektren der rot beschichteten Tabletten zu Prozessbeginn besonders stark verändern. Dies kann auf die intensive Farbe der Überzugsformulierung zurückgeführt werden.

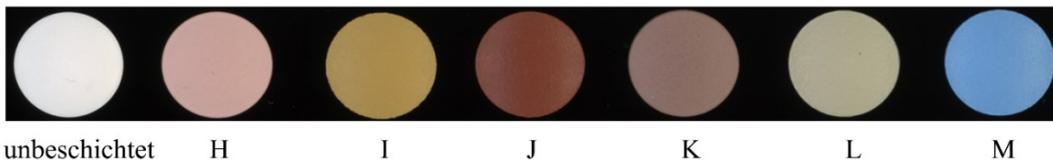


Abbildung 25: Unbeschichteter Tablettenkern und beschichtete Tabletten nach 50 min aus den Versuchen H, I, J, K, L und M

Abbildung 25 zeigt die resultierenden Farben der beschichteten Tabletten. Die Farbe der beim Versuch J rot beschichteten Tablette ist besonders intensiv. Hierdurch kommt es besonders zu Prozessbeginn nach Auftrag der Überzugszubereitung zu einer starken Farbänderung der weißen Tablettenkerne. Hinzu kommt, dass rote Körper höhere Wellenlängen des sichtbaren Spektrums zwischen 620 und 780 nm reflektieren. Die bei den Raman-Messungen verwendete, an diesen Bereich angrenzende Exzitationswellenlänge von 785 nm könnte ein weiterer Faktor sein, der zu Signalstörungen führt. Die bei J unterschiedlich stark auftretenden Signaländerungen unterstützen die Annahme, dass die SBC nicht zur Auswertung von Raman-Spektren geeignet ist, dessen Intensitäten sich während des Prozesses nichtlinear ändern.

Es ist an dieser Stelle hervorzuheben, dass es trotz schwacher Raman-Signale und den bei den Versuchen H und M verwendeten fluoreszierenden Materialien möglich war, Kalibriermodelle zu entwickeln, die zur Vorhersage der Versuche H3 bis M3 verwendet werden können.

3.4.6 Vorhersage

Die im vorherigen Abschnitt (3.4.5) erstellten Modelle wurden zur Vorhersage der Datensätze H3 bis M3 verwendet. Tabelle 9 zeigt die berechneten RMSEP-Werte und Δ_{Ende} in %.

Tabelle 9: Gütemaße der Vorhersage für die Datensätze H3, I3, J3, K3, L3 und M3

Datensatz	Methode	Wellenzahlenbereich /cm ⁻¹	RMSEP /%	Δ_{Ende} /%
H3 (rosa)	SBC	300-800	4,24	+5,24
	PLSR (2 LV)	300-800	2,52	-2,52
	MCR	300-1600	1,01	+1,61
	UVDA	300-1600 (638)	1,45	+3,17
I3 (gelb)	SBC	300-1200	14,62	-16,01
	PLSR (3 LV)	300-800	1,42	+0,44
	MCR	300-800	7,21	-1,19
	UVDA	300-1600 (640)	3,77	-17,65
J3 (rot)	SBC	300-800	13,69	-0,66
	PLSR (3 LV)	300-1200	6,39	-4,14
	MCR	300-1200	8,39	+8,41
	UVDA	300-1600 (642)	8,09	+2,16
K3 (beige)	SBC	300-1600	1,73	-1,73
	PLSR (3 LV)	300-1600	6,46	+0,55
	MCR	300-1200	9,87	-0,80
	UVDA	300-1200 (642)	3,84	-2,32
L3 (grün)	SBC	300-1600	8,16	+0,86
	PLSR (3 LV)	300-1600	5,49	-10,95
	MCR	300-800	7,53	-13,63
	UVDA	300-1200 (638)	4,52	-12,10
M3 (blau)	SBC	300-1200	8,34	-22,83
	PLSR (2 LV)	300-1200	1,66	+2,36
	MCR	300-1200	5,55	+10,97
	UVDA	150-1890 (1424)	2,36	-1,17

Die beim Beschichtungsversuch H3 aufgetragene Masse der Überzugszubereitung konnte unabhängig von der verwendeten Analyseverfahren mit Vorhersagefehlern kleiner als 4,25 % vorhergesagt werden. Da kein Δ_{Ende} -Wert größer als 5,24 % war, konnten auch die Prozessendpunkte vorhergesagt werden. Zudem wurde in Abbildung 23 gezeigt, dass auch eine Prozessüberwachung möglich ist. Aus diesem Grund konnte bei einer Beschichtung mit dieser Überzugsformulierung die Raman-Spektroskopie als PAT-Werkzeug eingesetzt werden. Von den vorgestellten Methoden könnte zur Datenanalyse eine beliebige ausgesucht werden.

Für die Auswertung der Spektren, die bei der Durchführung der Versuche I aufgenommen wurden, sind dahingegen nicht alle Analyseverfahren gleichermaßen geeignet. Bereits bei Erstellung der Kalibrier- bzw. Validiermodelle deuteten die verhältnismäßig großen Fehlerwerte (7,78 % bzw. 13,91 %) darauf hin, dass die SBC zur Analyse dieser Daten nicht geeignet ist. Diese Vermutung wird durch den berechneten RMSEP von 14,62 % bestätigt. Auch wenn eine Farbsättigung des Überzuges bereits nach 30 min eingetreten war und der Prozess vorzeitig beendet werden könnte, ist auch die Abweichung der zu Prozessende vorhergesagten Masse Überzugszubereitung von der versprühten Masse zu groß. Der Δ_{Ende} -Wert von -16,01 % zeigt, dass der Prozessendpunkt stark unterschätzt wird. Auch bei Auswertung der Daten mittels UVDA kommt es zu einer Unterschätzung um -17,65 %, sodass auch die UVDA ungeeignet ist. Dies ist unerwartet, da aufgrund der Modelle mit R^2 -Werten größer als 0,99 und RMSEC- und RMSEP-Werten kleiner als 5,12 % davon auszugehen war, dass eine univariate Analyse der Daten möglich ist. Am besten eignet sich für diesen Datensatz die PLSR, da dessen RMSEP-Wert von 1,42 % um mehr als Faktor 5 kleiner ist als der RMSEP-Wert der MCR-Analyse (7,21 %).

Für den Datensatz J3 wurde der kleinste RMSEP mittels PLSR ermittelt (6,39 %). Aufgrund der kleinen R^2 -Werte der anderen Kalibriermodelle sowie der für Abbildung 23 c) diskutierten Vorhersage war dies zu erwarten. Des Weiteren bestätigt die Vorhersage von J3, dass die SBC zur Modellerstellung dieses Datensatzes ungeeignet ist. Zwar ist der RMSEP-Wert von 13,69 % kleiner als die RMSEC- und RMSEV-Werte (25,30 % bzw. 48,39 %), die geringen Bestimmtheitsmaße der Modelle sowie die in Abbildung 23 c) gezeigte Vorhersage der Kalibrierung zeigen jedoch, dass dieser Wert nicht aussagekräftig ist. Die RMSEP-Werte aus der MCR (8,39 %) und UVDA (8,09 %) weisen ähnliche Werte auf. Sollte eine alternative Analyseverfahren zur PLSR gesucht werden, ist hier die MCR zu bevorzugen. Die MCR sollte jedoch nur als zweite Wahl verwendet werden, da der Δ_{Ende} -Wert +8,41 % beträgt. Eine UVDA der Daten ist zwar zur Endpunkterkennung des Prozesses möglich (Δ_{Ende} -Wert = +2,16 %), der Prozess kann jedoch nicht mit dieser Methode überwacht werden.

Betrachtet man bei der Vorhersage des Datensatzes K3 die RMSEP- und Δ_{Ende} -Werte, könnte man davon ausgehen, dass die Methoden SBC und UVDA zur Auswertung der Daten am besten geeignet sind, da sie die kleinsten Fehlerwerte aufweisen. Hier muss jedoch die schlechte Modellgüte des SBC-Kalibriermodells berücksichtigt werden ($R^2 = 0,9436$). Aus Abbildung 23 d) geht zudem hervor, dass die PLSR und UVDA besser zur Prozessüberwachung geeignet sind. Aus diesem Grund stellen diese zwei Methoden die bevorzugten Analyseverfahren für die Auswertung des Datensatzes K dar. Der größte

RMSEP-Wert für K wird mittels MCR berechnet (9,87 %). Da auch die Bestimmtheitsmaße der Kalibrier- und Validiermodelle nicht größer als 0,9513 waren und die MCR-Vorhersage in Abbildung 23 d) Abweichungen aufzeigt, wird diese Analyseverfahren als ungeeignet eingestuft.

Die Vorhersage des Versuchs L3 war herausfordernd. Die Kalibriermodelle deuteten an, dass alle Analyseverfahren zur Auswertung geeignet sind. Bei der Vorhersage wurde jedoch festgestellt, dass der Prozessendpunkt von drei der vier Auswertemethoden unterschätzt wurde, was an der im Abschnitt 3.4.4 diskutierten Signalsättigung der Spektren liegen könnte. Dabei betragen die Δ_{Ende} -Werte mindestens 10 %. Eine Ausnahme stellt die SBC dar. Hiermit konnte ein RMSEP-Wert von 8,16 % berechnet und Δ_{Ende} betrug +0,86 %. Somit ist die SBC für diesen Versuch die Analyseverfahren der Wahl.

Ein für M3 mittels SBC berechneter RMSEP-Wert von 8,34 % und insbesondere ein Δ_{Ende} -Wert von -22,83 % belegen die bei der Kalibrierung aufgestellte Vermutung, dass die SBC zur Auswertung dieser Daten ungeeignet ist. Da sich der Prozessendpunkt mittels MCR nicht genau bestimmen lässt ($\Delta_{\text{Ende}} = +10,97 %$), sind die Methoden PLSR und UVDA zu bevorzugen. Die hieraus erhaltenen RMSEP-Werte betragen 1,66 % bzw. 2,36 %. Zudem ist die Abweichung der vorhergesagten Masse zum Prozessendpunkt von der versprühten Masse kleiner als 2,36 %, sodass eine Endpunktbestimmung erfolgen kann.

Für einen graphischen Vergleich der mittels SBC, PLSR, MCR und UVDA berechneten RMSEP-Werte sind diese in Abbildung 26 für alle Datensätze dargestellt.

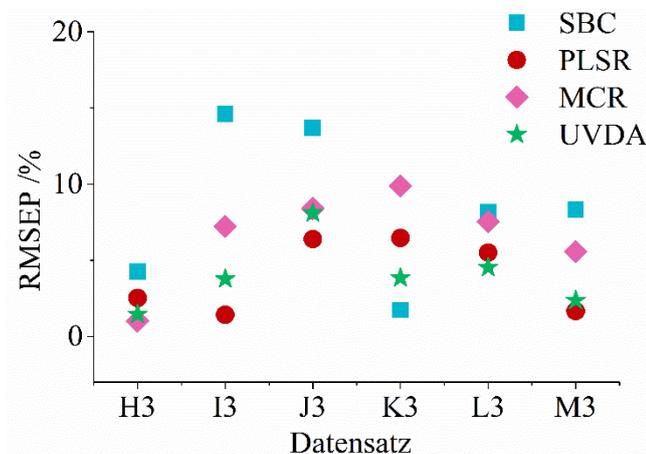


Abbildung 26: RMSEP-Werte der Vorhersage für die Datensätze H3, I3, J3, K3, L3 und M3

Die größten RMSEP-Werte wurden bis auf eine Ausnahme (K3) mit der SBC-Methode berechnet. Die MCR-Analyse führte mit Ausnahme von H3 zu den zweitgrößten RMSEP-Werten. Aus der Abbildung geht hervor, dass die kleinsten mittleren Vorhersagefehler mittels PLSR und UVDA erhalten werden konnten. Dieses Ergebnis zeigt, dass für die Vorhersage von Schichtdicken eine einfache, univariate Auswertung ausreichend sein kann und es möglich ist, für viele Versuche auf komplexere multivariate Analyseverfahren zu verzichten. Auf welche dies zutrifft, muss dabei von Fall zu Fall geprüft werden.

Romero-Torres et al. [75] beschichteten im Jahr 2006 sulfanilamidhaltige Tablettenkerne bis zum Erreichen einer Schichtdicke von 151 μm . Sie verwendeten Überzüge, die unter anderem einen nicht näher angegebenen Anteil des fluoreszierenden Farbstoffes Brilliantblau FCF enthielten. Zur Erstellung des Kalibriermodells wurden mit einer Raman-Sonde 160 Tabletten off-line vermessen, die dem Prozess zu verschiedenen Entnahmezeitpunkten entnommen wurden. Die Spektren wurden gegen die mit einer Mikrometerschraube bestimmten Schichtdicken dieser Tabletten korreliert. Zu Prozessbeginn konnten in den Spektren Peaks beobachtet werden, die durch den Wirkstoff verursacht wurden. Aufgrund der Fluoreszenz des Überzuges wurden diese Peaks während der Beschichtung überlagert und das Signal war nach Erreichen einer Schichtdicke von 23 μm gesättigt. Mittels UVDA und PLSR wurde in einem Bereich zwischen 23 bzw. 50 und 151 μm kalibriert. Es wurden verschiedene Datenvorbehandlungsmethoden wie die Mittenzentrierung, Standardisierung, Savitzky-Golay Glättung und zweite Ableitung angewandt. Auch wenn die Anwendung von Datenvorbehandlungsmethoden zu einer Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses führen kann, kann dadurch auch in den Spektren enthaltene Information verloren gehen. Der kleinste berechnete RMSEC war 2,6 %. Um diesen zu erreichen, mussten die ersten beiden Datenpunkte (0 und 23 μm) von der Kalibrierung ausgeschlossen werden. Dies ist als kritisch zu beurteilen, da der Ausschluss einzelner Datenpunkte zu komplett unterschiedlichen Modellergebnissen führen kann. Die dünnste Schichtdicke der Kalibrierung betrug somit 50 μm , was für farbige Schutzüberzüge als relativ dick beurteilt wird. Mit Hilfe des Kalibriermodells konnten die Schichtdicken von 80 vermessenen Tabletten mit einem RMSEP von 4 % vorhergesagt werden. Da die darunterliegenden Bereiche vom Kalibrierbereich ausgeschlossen wurden, gilt dieser Fehler gilt jedoch erst ab 50 μm . Im Gegensatz dazu konnten in der vorliegenden Arbeit mit in-line gemessenen Spektren Modelle gebildet werden, die für Schichtdicken ab 21 μm gültig sind und Echtzeit-Informationen der Prozesse beinhalten. Die beschichteten Tablettenkerne der Versuche H bis M waren wirkstofffrei und führen nicht zur Bildung intensiv ausgeprägter Raman-Peaks. Dennoch konnten Modelle zur Schichtdickenbestimmung entwickelt werden. Diese können auf Beschichtungsversuche wirkstoffhaltiger Tablettenkerne übertragen werden, da diese aufgrund der entstehenden Raman-Peaks einen größeren Informationsanteil beinhalten, der zur Modellierung genutzt werden kann. Bei der Auswertung der vorgestellten Versuche mussten zudem keine Datenpunkte ausgeschlossen werden. Dies trifft auch auf Versuch M zu, dessen Überzugsformulierung den gleichen fluoreszierenden Farbstoff enthielt wie der von Romero-Torres et al. verwendete. Mittels PLSR konnte in der vorliegenden Arbeit für diesen Versuch ein Kalibriermodell mit einem RMSEC von 1,13 % gebildet werden. Alle entwickelten Modelle sind auch für Filme mit dünnen Schichtdicken gültig, wie auch dem Blauen mit 21,1 μm . Die Vorhersagen in Abbildung 23 bestätigen, dass für jede der farbigen Formulierungen mindestens eine Analysenmethode geeignet ist, um auch zu Prozessbeginn gemessene, dünne Filmschichtdicken vorherzusagen.

Cahyadi et al. [85] verglichen verschiedene zerstörungsfreie Methoden zur Schichtdickenbestimmung farbig überzogener Tabletten, wie z. B. Röntgenfluoreszenz, Raman- und NIR-Spektroskopie. Die wirkstofffreien Tabletten wurden bis zu einem Massezuwachs von 3 % mit einer Überzugszubereitung beschichtet, die auf den

Feststoffanteil bezogen 6,7 % rotes Eisenoxid enthielt. Die Vermessung der Raman-Spektren erfolgte off-line. Mittels PLSR wurde ein Kalibriermodell mit einem R^2 von 0,89 und ein Vorhersagemodell mit einem R^2 von 0,88 erstellt. Die Raman-Spektren wurden gegen die Schichtdicken von 8 aufgeschnittenen Tabletten korreliert, die mit einem optischen Mikroskop vermessen wurden. Der RMSEP-Wert der Schichtdickenvorhersage betrug 10,9 %. Dieser relativ hohe Wert kann mit einer geringen Stichprobenzahl der bei der Kalibrierung verwendeten Tabletten begründet werden. Die Variation der Schichtdicken ist besonders bei dünnen Filmüberzügen hoch. Des Weiteren ist es möglich, dass das von Cahyadi et al. verwendete Eisenoxid zu Fluoreszenzerscheinungen geführt hat, wodurch das Raman-Signal beeinträchtigt wurde [79]. Demgegenüber konnten in der vorliegenden Arbeit Modelle höherer Güte gebildet werden. Ein möglicher Grund ist die Verwendung der versprühten Masse der Überzugszubereitung als Referenzmethode. Durch die Korrelation jedes Spektrums mit der zum Messzeitpunkt versprühten Masse können kleinere Fehlerwerte berechnet werden.

Hisazumi und Kleinebudde verglichen die Analysenmethoden PLSR und MCR für die Auswertung mehrschichtig überzogener Pellets [118]. Die Bestimmtheitsmaße der Kalibriermodelle nahmen Werte größer als 0,98 an. Dabei konnten mittels MCR-Analyse genauere Ergebnisse erzielt werden als mittels PLSR. Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen dieser Arbeit und kann auf die eingesetzten Materialien und Methoden zurückgeführt werden. Erstens wurden die von Hisazumi und Kleinebudde beschichteten Pellets abwechselnd mit einem Wirkstoffüberzug und TiO_2 versehen. Beide verursachen die Bildung intensiv ausgeprägter Raman-Peaks. Zweitens ist die MCR eine Methode zur Strukturaufklärung, mit der sich aus gemessenen Spektren Basisspektren ermitteln lassen. Die Spektren der überzogenen Pellets setzten sich aus vier Komponenten zusammen, dem Kernsignal und drei Überzugsschichten. Jede der Komponenten verursachte die Bildung charakteristischer Raman-Peaks. Deshalb liegt die Vermutung nahe, dass die MCR zur Auswertung dieser Versuche geeigneter ist als die PLSR. Im Gegensatz dazu waren die Raman-Signale der bei den Versuchen H bis M verwendeten Materialien schwach ausgeprägt. Ferner kam es unter anderem zu einer Überdeckung der Tablettenkernsignale und einer Signalsättigung der Spektren, was eine Strukturaufklärung mittels MCR erschwerte.

Lachenmeier und Kessler [145] verglichen die Methoden MCR und PLSR zur Bestimmung von Farbstoffanteilen, die Spirituosen zugesetzt waren. Sie analysierten spektrophotometrisch aufgenommene Spektren verschiedener Proben. Mittels MCR war es ihnen unter anderem möglich, die Struktur eines der auch in der vorliegenden Arbeit verwendeten Farbstoffes (Brilliantblau FCF) aufzuklären. Die Ergebnisse beider Analysemethoden waren vergleichbar. Die Autoren stellten heraus, dass der Vorteil der MCR gegenüber der PLSR in der Fähigkeit der Strukturaufklärung lag.

3.4.7 Einfluss der Dichte und des Feststoffanteils

Für den Einsatz der Raman-Spektroskopie als PAT-Werkzeug bei Beschichtungsversuchen mit farbigen Überzugsformulierungen ist es von besonderer Bedeutung, dass für jeden Überzug mindestens eine geeignete Analysemethode zur Modellerstellung gefunden

werden konnte. Dies ist insbesondere für die Formulierung M hervorzuheben, dessen Spektren aufgrund der Fluoreszenzaktivität des enthaltenen Farbstoffes bereits nach kurzer Prozesszeit gesättigt waren und keine deutlich ausgeprägten Raman-Peaks aufwiesen. Auch für die Spektren der Versuche K und L wurde eine Sättigung beobachtet, obwohl die Formulierungen nicht fluoreszierten. Deshalb wurde vermutet, dass es neben der Fluoreszenz einen weiteren Grund für die Sättigung des Raman-Signals gab. Um dies zu untersuchen, wurden die Dichten der aus den Überzugszubereitungen ausgezogenen trockenen Filme bestimmt. Die Filme wurden repräsentativ für die auf den Tabletten befindlichen Überzüge verwendet. Tabelle 10 gibt die Dichten der Filme sowie den Feststoffanteil der wässrigen Suspensionen an.

Tabelle 10: Dichten und Feststoffanteile der aus den Formulierungen H, I, J, K, L und M ausgezogenen Filme

Formulierung	Dichte /g/cm³	Feststoffanteil /%
H (rosa)	1,477	28
I (gelb)	1,522	34
J (rot)	1,536	34
K (beige)	1,619	34
L (grün)	1,612	40
M (blau)	1,613	53

Formulierung H, für die eine lineare Intensitätsänderung der Spektren festgestellt wurde, weist die kleinste Dichte (1,477 g/cm³) und den kleinsten Feststoffanteil (28 %) auf. Aus diesem Grund ist für H die Eindringtiefe des Raman-Lasers höher als für die anderen Formulierungen. Der Feststoffanteil der Formulierung K beträgt 34 % und ist genauso hoch wie der von I und J. Eine Signalsättigung konnte jedoch nur bei K festgestellt werden (3.4.4). Dies kann mit der vergleichbar höheren Dichte von 1,619 g/cm³ erklärt werden. Auch bei den Versuchen L und M, dessen Formulierungen die größten Feststoffanteile enthalten, wurden Sättigungen der Raman-Signale beobachtet. Bei Versuch M wurde eine Signalsättigung nach bereits 20 Prozessminuten beobachtet. Die dabei versprühte Überzugszubereitung bestand zu 53 % aus Feststoffen, die eine physikalische Barriere bilden konnten.

Die Eindringtiefe des Laserstrahls der Raman-Sonde ist besonders bei opaken Materialien eingeschränkt. Sie ist von verschiedenen Faktoren abhängig, wie z. B. von der Laserleistung und von den Materialeigenschaften. Aufgrund der eingeschränkten Eindringtiefe kann nur ein kleines Volumen der Probe gemessen werden. Bell et al. stellten fest, dass die Messbedingungen durch eine Vergrößerung des Laserfleckdurchmessers optimiert werden konnten, wodurch kleinere RMSEP-Werte erhalten wurden [146]. Aus diesem Grund wurde bei der Aufnahme aller Raman-Spektren der vorliegenden Arbeit eine PhAT- (*Pharmaceutical Area Testing*-)Sonde mit dem größten verfügbaren Durchmesser von 6 mm verwendet. Aufgrund der großen Brennweite dieser Sonde ist eine im Vergleich zu anderen Raman-Sonden große Tiefenschärfe von etwa $\pm 1,2$ cm gegeben [109]. Hierdurch

sind die Messungen gegenüber veränderten Probenpositionen weniger fehleranfällig und reproduzierbarer. Des Weiteren könnte eine iterative Anpassung der Laserleistung zu einer Verbesserung der Raman-Spektren führen. Dies war jedoch für die Versuche dieser Arbeit aufgrund der in-line Aufnahme der Spektren nicht möglich.

3.4.8 Zusammenfassung

Ausgehend von den hier vorgestellten Ergebnissen kann die Raman-Spektroskopie als PAT-Werkzeug bei Tablettenbeschichtungsversuchen mit farbigen Überzügen eingesetzt werden. Dies ist auch möglich, wenn die Überzugzubereitung fluoresziert. Es wurde gezeigt, dass sowohl eine Prozessendpunktbestimmung als auch eine Prozessüberwachung möglich sind. Dafür muss ein geeigneter, zu untersuchender Wellenzahlenbereich gefunden werden. Als geeignete Analysemethoden sind die PLSR sowie UVDA zu bevorzugen. Eine geringe Dichte des Überzugsmaterials sowie ein geringer Anteil wasserunlöslicher Bestandteile führt zur Bildung intensiver ausgeprägter Raman-Peaks, was die Modellbildung vereinfacht.

3.5 Schichtdickenbestimmung mittels UV-Vis-Spektroskopie

3.5.1 Einleitung und Datenübersicht

Mit der UV-Vis-Spektroskopie wird die Wechselwirkung elektromagnetischer Strahlung aus dem ultraviolett (UV, 10-400 nm) und sichtbaren (engl.: *visible*, VIS, 400-800 nm) Bereich mit einer Probe untersucht. Beim Auftreffen von Licht auf eine Probe wird das Licht zum Teil absorbiert, während der nichtabsorbierte Teil reflektiert wird. Die vom menschlichen Auge wahrgenommene Farbe ist vom Spektrum des reflektierten Lichts abhängig.

Die Raman-Spektroskopie stellt im Vergleich zu der UV-Vis-Spektroskopie eine um etwa Faktor 10 teurere Methode dar. Deshalb soll im Folgenden untersucht werden, ob es möglich ist, mittels Reflexionsmessungen bei Anregung im sichtbaren Bereich zwischen Tablettenproben unterscheiden zu können, dessen Farbintensitäten verschieden sind. Sollte die Sensitivität der Methode vergleichbar sein, wäre eine Weiterentwicklung für in-line Messungen bei Beschichtungsversuchen denkbar.

Für die im folgenden Abschnitt vorgestellten Versuche H_{VIS} , I_{VIS} , J_{VIS} , K_{VIS} , L_{VIS} und M_{VIS} wurden die im Abschnitt 3.4 überzogenen Tabletten der Versuche H bis M untersucht. Während der Beschichtungsversuche wurden in jeder zehnten Minute Proben gezogen. Ausgehend von einer unbeschichteten Tablette sollen mit einem Spektrometer für jeden Probezeitpunkt zehn Tabletten off-line in Reflexion vermessen werden. Mittels PCA soll untersucht werden, ob eine Unterscheidung der Proben möglich ist.

3.5.2 Versuchsaufbau

Die Tabletten wurden mit einer Sonde kontaktfrei vermessen. Der Versuchsaufbau ist in Abbildung 27 dargestellt.

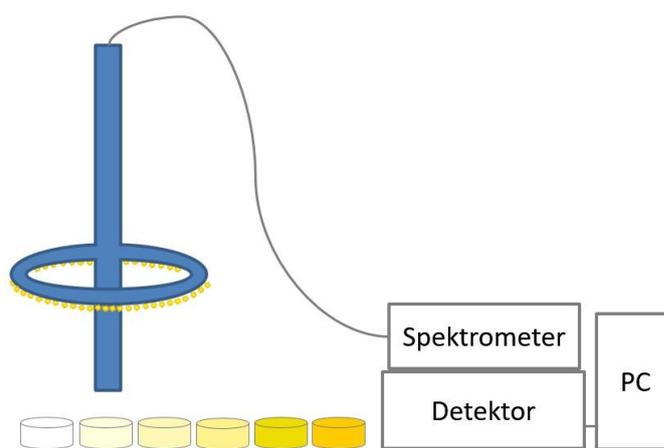


Abbildung 27: Versuchsaufbau für die UV-Vis-spektroskopischen Messungen der Tabletten

Die zu vermessende Tablette wurde in einer Halterung unterhalb der Sonde senkrecht fixiert. Als Lichtquelle wurde oberhalb der Tablette ein aus mehreren Dioden bestehender

LED-(engl.: *light emitting diode*, lichtemittierende Diode-)Ring angebracht, sodass sie in einem Winkel von 45° bestrahlt wurde. Um vergleichbare Lichtverhältnisse zu erzeugen und den Einfluss von Hintergrundlicht zu eliminieren, wurden die Messungen in einem dunklen Raum durchgeführt. Der nichtabsorbierte, reflektierte Teil des Lichts wurde von einem Liniendetektor gemessen. Detailliertere Informationen zum Versuchsaufbau sind in 6.3.5 angegeben.

3.5.3 Messung und Auswertung

Die vom menschlichen Auge unterschiedlich wahrgenommenen Farben sind Anteile des Lichts, die von einem Objekt reflektiert werden. Einfarbiges Licht weist genau eine Wellenlänge bzw. Frequenz auf. Die verschiedenen Wellenlängen, die den Farben zugeordnet werden können, sind in Abbildung 28 dargestellt.

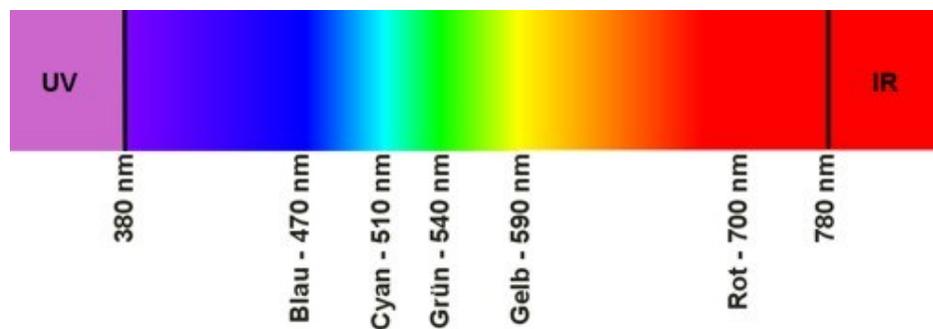


Abbildung 28: Das sichtbare Spektrum des Lichts, Zuordnung der Wellenlängen zu den Farben (<http://www.puchner.org/Fotografie/technik/physik/licht.htm>; Stand: 10.04.2018)

Alle verbleibenden, nicht gezeigten Farben entstehen aus Überlagerungen dieser Grundfarben. Die Überlagerung all dieser Farben resultiert in Weiß. Beträgt die Wellenlänge von Licht beispielsweise etwa 590 nm, wird es als gelb wahrgenommen.

Vor der Messung jeder Tablettenfarbe und jedes Probezeitpunktes wurde ein Dunkel- und Weißabgleich durchgeführt. Die gemessenen Absorptionsspektren zeigt Abbildung 29.

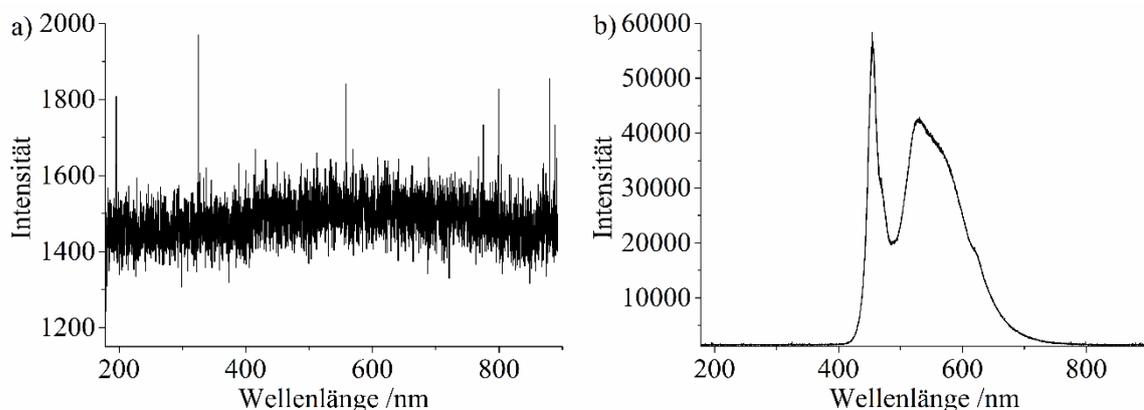


Abbildung 29: Beim Dunkelabgleich (a) bzw. Weißabgleich (b) aufgenommene Absorptionsspektren

Der Dunkelabgleich (Abbildung 29 a) wurde bei ausgeschaltetem Raumlicht durchgeführt, um das Grundrauschen des vom Computermonitor verursachten Restlichts herauszufiltern. Das Spektrum weist eine geringe Intensität auf und ist verrauscht. Beim Weißabgleich (Abbildung 29 b) wurde eine weiße, unbeschichtete Tablette mit dem LED-Licht angestrahlt. Da weiße Proben das gesamte einfallende Licht reflektieren, handelt es sich beim gemessenen Spektrum um das der LED-Dioden. Es setzt sich aus den drei Farben blau, grün und rot zusammen. Dies zeigt, dass die Dioden das gewünschte weiße Licht ausstrahlen.

Abbildung 30 zeigt die Mittelwertspektren von für jeden Probezeitpunkt gemessenen zehn Tabletten. Das Reflexionsspektrum der Tablettenkerne ist in grau dargestellt. Das auftreffende Licht wird für alle Proben zu 100 % reflektiert.

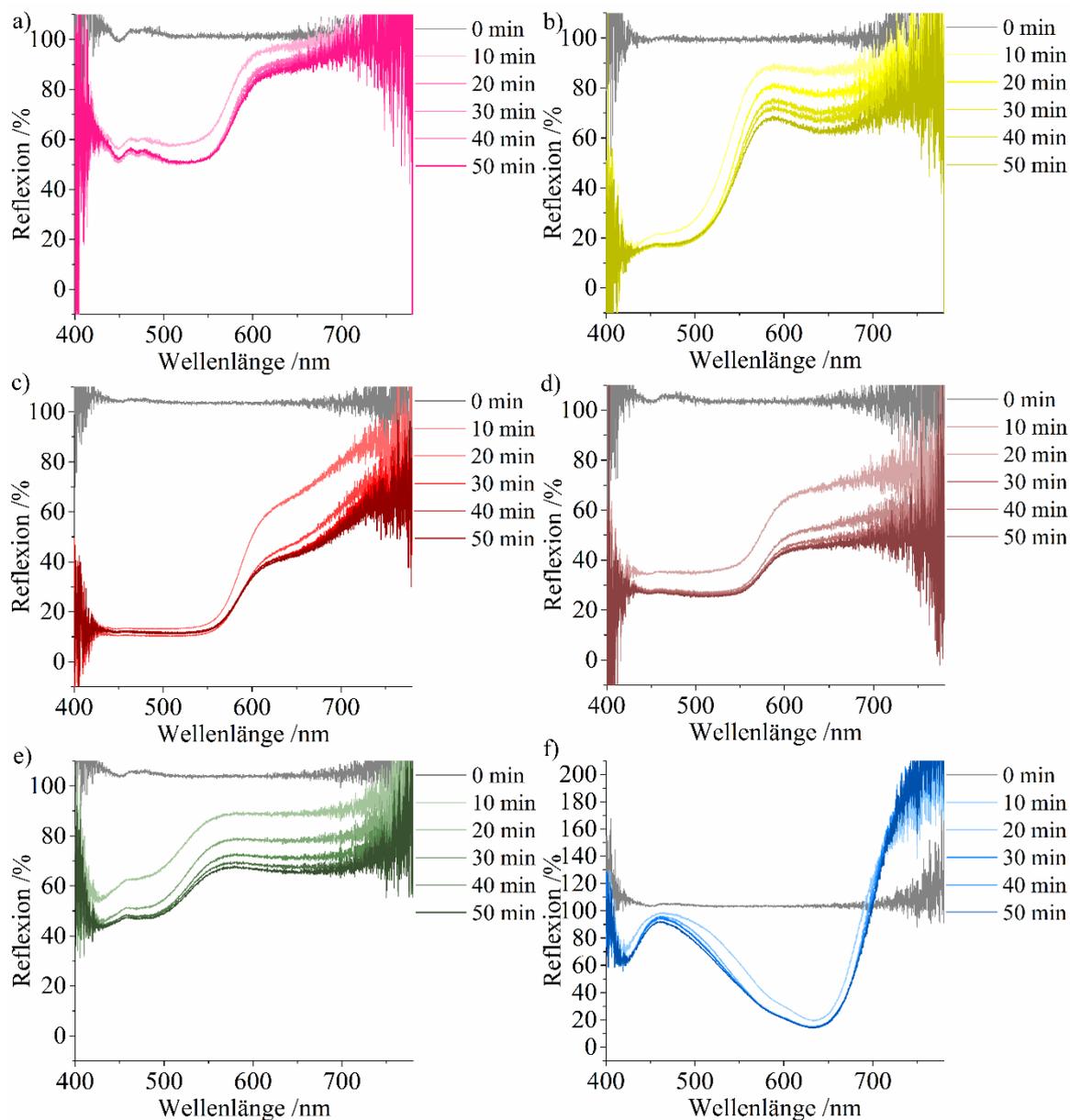


Abbildung 30: Reflexionsspektren der Tabletten nach unterschiedlichen Beschichtungszeiten ($t = 0, 10, 20, 30, 40$ und 50 min); H_{vis} (a, rosa), I_{vis} (b, gelb), J_{vis} (c, rot), K_{vis} (d, beige), L_{vis} (e, grün), M_{vis} (f, blau)

Die Spektren sehen abhängig von der Farbe der gemessenen Tabletten unterschiedlich aus und weisen unterschiedliche Reflexionsmaxima auf. Die verschiedenen Verläufe lassen sich mit den Farbwerten der beschichteten Tabletten (Abbildung 25) erklären. Dazu wird im Folgenden der RGB-(Rot-, Grün-, Blau-)Farbraum verwendet. Hiermit können wahrgenommene Farben mit einem Zahlentripel beschrieben werden, dessen Wertebereiche zwischen 0 und 1 festgelegt sind. Die prozentualen RGB-Werte der 50 min beschichteten Tabletten zeigt Tabelle 11.

Tabelle 11: Prozentuale RGB-Farbwerte der farbig beschichteten Tabletten nach 50 min.

Tablette	R	G	B
H _{Vis} (rosa)	39	31	30
I _{Vis} (gelb)	44	36	20
J _{Vis} (rot)	53	27	20
K _{Vis} (beige)	40	32	29
L _{Vis} (grün)	36	35	29
M _{Vis} (blau)	23	33	44

Abhängig von der Farbe der Tabletten sehen die in Abbildung 30 dargestellten Spektren unterschiedlich aus. Die Lage der Reflexionsmaxima liegt mit der Ausnahme von M_{Vis} bei 100 %. Ist die Tablettenfarbe wie bei rosa und gelb hell (Abbildung 25), reflektieren die Spektren besonders stark. Die starke Reflexion der für M_{Vis} (blau) gemessenen Spektren stellt eine Ausnahme dar, die im folgenden Abschnitt erläutert wird.

In den Spektren der I_{Vis}-Proben (Abbildung 30 b, gelb) ist zu sehen, dass bis zu einer Wellenlänge von etwa 500 nm nur ein geringer Lichtanteil (unter 20 %) reflektiert wird. Dieser reflektierte Anteil kann mit den RGB-Werten der Tabletten (44, 36, 20) erklärt werden. Die Farbe enthält einen relativ geringen Blauanteil von 20 %. In dem darüber liegenden Wellenzahlenbereich hingegen wird ein Großteil des Lichtes reflektiert, wobei bei etwa 570 nm ein Maximum zu erkennen ist. Dies entspricht derjenigen Wellenlänge, bei der Licht als gelb wahrgenommen wird. Vergleichbar klein ist auch der Blauanteil bei J_{Vis} (Abbildung 30 c), rot), weshalb auch hier nur ein kleiner Lichtanteil unterhalb von 500 nm reflektiert wird. Unterschiede sind z. B. aufgrund des Grünanteils zu erkennen. Der Grünanteil der roten Tabletten (27 %) ist kleiner als von den gelben Tabletten (36 %), weshalb der Anteil des reflektierten Lichtes bei 540 nm geringer ist. Anders ist es bei H_{Vis} (Abbildung 30 a, rosa). Auch wenn aufgrund des hohen Rotanteils von 39 % ein Großteil des Lichtes ab etwa 600 nm reflektiert wird, werden zwischen 400 und 550 nm bereits 50 % des Lichtes reflektiert. Dies steht mit einem hohen Blauanteil von 30 % in Zusammenhang und kann auch in den Spektren von K_{Vis} (beige) und L_{Vis} (grün) beobachtet werden. Eine Besonderheit ist in den Spektren des Versuchs M_{Vis} (Abbildung 30 f, blau) zu sehen. Wie auch bei allen anderen Versuchen reflektiert die unbeschichtete Tablette ($t = 0$ min) 100 % des einstrahlenden Lichtes. Die Reflexion der beschichteten Tabletten hingegen liegt bei 200 %. Dies ist im Vergleich zu den 100 % ein relativer und berechneter Wert und kann mit der vergleichbar stark glänzenden Oberfläche der blau beschichteten Tabletten begründet

werden. Hierdurch wird das Licht stärker reflektiert. Aufgrund des hohen Blauanteils (44 %) liegt das lokale Reflexionsmaximum der Spektren bei etwa 470 nm.

Mit Hilfe der Spektren können nicht nur die unterschiedlichen Tablettenfarben identifiziert werden. Es können auch Zusammenhänge zwischen den Spektren und den Schichtdicken erkannt werden. Mit zunehmender Beschichtungszeit und zunehmender Überzugsdicke nehmen die Intensitäten der Tablettenfarben zu. Aufgrund dessen variieren die Intensitäten der verschiedenen Spektren, die für eine Farbe zu unterschiedlichen Probezeitpunkten gemessen wurden. Besonders deutliche Unterschiede weisen die Spektren von I_{Vis} (gelb), L_{Vis} (grün) und M_{Vis} (blau) auf. Im Gegensatz dazu kann für H_{Vis} (rosa) zwischen den Spektren der 10 min und 20 min beschichteten Tabletten kaum ein Unterschied festgestellt werden. Intensitätsunterschiede deuten darauf hin, dass das verwendete Spektrometer zwischen den für das Auge zum Teil nicht sichtbaren Farbunterschieden und somit Schichtdicken differenzieren kann. Für eine weitergehende Untersuchung wurde die in den Spektren enthaltene Information mittels PCA untersucht.

Für die PCA wurden zwei LV verwendet. Die Faktorwerte sind in den in Abbildung 31 gezeigten Streudiagrammen gezeigt. Entlang der ersten Hauptkomponente wird zwischen unbeschichteten und beschichteten Tabletten unterschieden. Die zweite Hauptkomponente kann abhängig von der Probe verschiedene Schichtdicken unterscheiden. Mit den erstellten PCA-Modellen können mindestens 96,2 % der in den Daten enthaltenen Varianz beschrieben werden.

Für H_{Vis} (Abbildung 31 a, rosa) kann die Sonde die Proben bis zu einer Beschichtungszeit von 20 min unterscheiden. Der Unterschied der Faktorwerte für die Tabletten, die 20 bzw. 30 min beschichtet wurden ist zu gering, sodass eine eindeutige Unterscheidung nicht möglich ist. Darüber hinaus ist die Reihenfolge der Faktorwerte ab 30 min entlang der zweiten LV nicht chronologisch. Auch bei Betrachtung der Spektren (Abbildung 30 a) wird deutlich, dass die Unterschiede zwischen den nach 20 bzw. 30 min Beschichtungszeit gemessenen Spektren klein sind. Das für H_{Vis} erstellte PCA-Modell erklärt im Vergleich zu den anderen Modellen mit 96,2 % einen kleineren Anteil der Varianz. Da sich die Spektren nur geringfügig ändern, ist in diesem Modell vergleichsweise wenig Information enthalten.

Im Gegensatz dazu können die gelben Tabletten aus I_{Vis} bis zu einer Beschichtungszeit von 50 min voneinander unterschieden werden, da auch die spektralen Unterschiede eindeutiger sind. Abbildung 31 b) zeigt, dass die Faktorwerte getrennt voneinander angeordnet sind. Mit beiden LV können 99,3 % der Datenvarianz beschrieben werden, wobei 8,1 % der Information entlang der zweiten LV angeordnet ist. Eine Unterscheidung zwischen den Faktorwerten der 40 bzw. 50 min beschichteten Tabletten ist außer für gelb nur für die blauen Tabletten aus M_{Vis} möglich, für die mit dem PCA-Modell 99,7 % der Varianz erklärt werden. Die Streudiagramme zeigen des Weiteren, dass das UV-Vis-Spektrometer mit Ausnahme der rosafarbenen Tabletten alle bis zu 30 min beschichteten Tabletten der verschiedenen Versuche überzugsunabhängig voneinander unterscheiden kann. Dies ist von besonderer Bedeutung, da die Farben aller Tabletten nach 30 min gesättigt waren und sich bei längeren Beschichtungszeiten nicht sichtbar änderten.

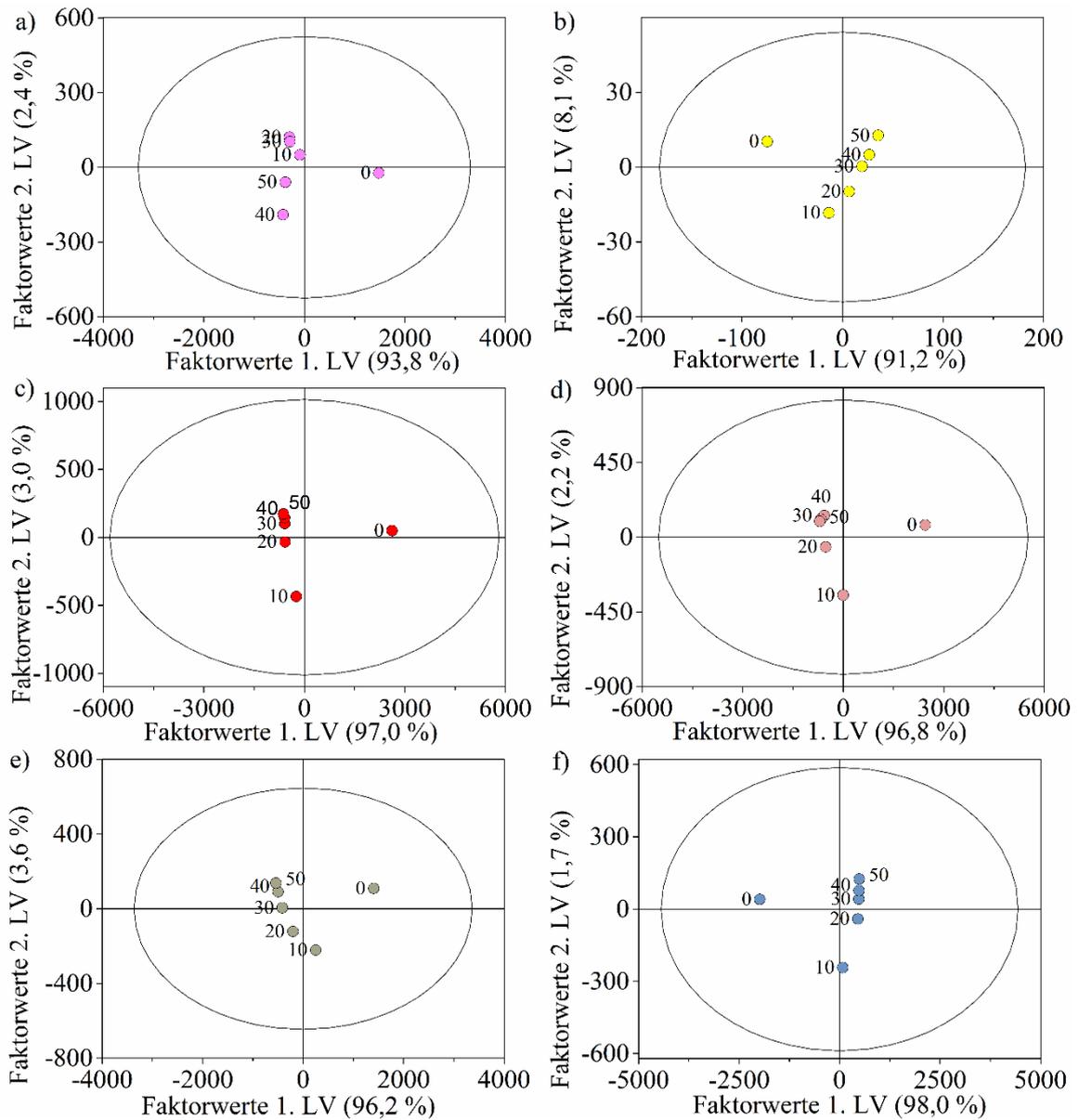


Abbildung 31: PCA Streudiagramme der Reflexionsspektren von H_{Vis} (a, rosa), I_{Vis} (b, gelb), J_{Vis} (c, rot), K_{Vis} (d, beige), L_{Vis} (e, grün), M_{Vis} (f, blau) zu unterschiedlichen Beschichtungszeiten ($t = 0, 10, 20, 30, 40$ und 50 min) unter Verwendung von zwei LV

Diese Ergebnisse zeigen, dass eine UV-Vis-spektroskopische, zerstörungsfreie Schichtdickenbestimmung farbig beschichteter Tabletten grundsätzlich möglich ist. In dieser Hinsicht wäre es interessant zu untersuchen, ob während der Beschichtung von Tabletten auch in-line Messungen möglich sind. Hierzu müsste eine gleichmäßige Beleuchtung der Tabletten gewährleistet sein, da die Messungen direkt davon abhängig sind. Analog zur Raman-Messung müsste auch der Sondenkopf vor Verunreinigungen geschützt werden, die während der Prozesse entstehen können. Hierzu wäre eine Umspülung mit Druckluft denkbar, wie sie auch bei den Raman-spektroskopischen Messungen dieser Arbeit eingesetzt wurde.

In der Literatur ist die UV-Vis-spektroskopische Vermessung von Tabletten eine häufig eingesetzte Methode zur Bestimmung der *coating uniformity*. Für UV-spektroskopische

Untersuchungen werden Tabletten häufig mit wirkstoff- oder farbstoffhaltigen Überzügen beschichtet. Darauf folgt eine UV-spektroskopische Bestimmung der Gehalte, woraus Rückschlüsse auf die Gleichförmigkeit der aufgetragenen Überzüge möglich sind. Diese Methode kann jedoch nicht zerstörungsfrei durchgeführt werden, da die Tabletten in einem geeigneten Medium aufgelöst werden müssen, um den unlöslichen Feststoffanteil abzutrennen. Bei der Vermessung der flüssigen Proben werden schließlich die Absorptionswellenlängen bestimmt.

Müller et al. [86] beschichteten Tablettenkerne mit dem Wirkstoff Diprophyllin und untersuchten die Gehalte unter anderem mittels Raman- und UV-Spektroskopie. Sie stellten fest, dass die UV-spektroskopischen Ergebnisse mit denen der Raman-Spektroskopie vergleichbar waren. Diprophyllin wurde auch von Wirges et al. [87] in Tablettenüberzügen eingesetzt. Die Wirkstoffmengen wurden mittels Raman-Spektroskopie vorhergesagt, wobei die UV-Spektroskopie als Referenzmethode verwendet wurde.

Der Anteil farbiger Pigmente in Tablettenüberzügen wurde bislang noch nicht mittels UV-Vis Spektroskopie untersucht, da in flüssigen Proben enthaltene unlösliche Pigmente zu einer Streuung des einfallenden Lichtstrahls führen und die Untersuchung stören würden. Dennoch ist es aufgrund des vielfältigen Einsatzes farbiger Überzugszubereitungen von Interesse, die kritischen Qualitätsattribute der überzogenen Tabletten zu messen. Als zerstörungsfreie Methoden werden am häufigsten spektrophotometrische bzw. bildanalytische Methoden verwendet.

Cunningham et al. [30] beschichteten Tabletten mit einer orangefarbenen Überzugszubereitung bis zum Erreichen eines Massezuwachses von 3 % und entnahmen während des Prozesses in unbekanntem Abständen Proben. Mit einem Spektrophotometer bestimmten sie die Farbwerte der Tabletten und verglichen sie mit Referenzwerten. Abweichungen kleiner als zwei Farbeinheiten wurden als akzeptabel eingestuft. Ein gleichmäßiger Farbauftrag wurde für alle Tabletten festgestellt, wobei die Anzahl der Farbausreißer nicht angegeben wurde. Spektrophotometrisch wurden auch die Tablettenfarben farbiger beschichteter Tabletten von Crönlein et al. [31] vermessen. Die Beschichtungen wurden mit gelben Suspensionen, die verschiedene Feststoffanteile hatten, durchgeführt. Nach 2,2 bis 2,5 % Massezuwachs ließen sich keine Farbänderungen mehr feststellen.

Eine bildanalytische Methode wurde von García-Muñoz und Gierer [34] eingesetzt. Um die Gleichförmigkeit des Farbauftrags zu bestimmen, nahmen die Autoren mit einer Digitalkamera Bilder auf und werteten diese mittels PCA aus. Bildaufnahmen wurden auch von Kennedy und Nibergall [33] ausgewertet, die die optische Dichte von Farben mit Schichtdicken korrelierten.

Als kontaktfreie Methode verwendeten Rossel et al. [147] die Vis-NIR-Spektroskopie. Sie bestimmten die Farben verschiedener Lehmproben, um Rückschlüsse auf deren Zusammensetzungen zu ziehen.

Quantitative Messungen farbiger Tablettenüberzüge wurden mit einer UV-Vis-Sonde in der Literatur bislang noch nicht durchgeführt. In diesem Abschnitt konnte gezeigt werden, dass

es für die verwendeten Überzüge möglich ist, mittels einer Kombination aus der UV-Vis-Spektroskopie und PCA Farbmessungen von Tabletten kontaktfrei und zerstörungsfrei durchzuführen. Es muss jedoch beachtet werden, dass nur die Oberflächen der Tabletten vermessen werden und mit dieser Methode keine Informationen über den Tablettenkern erhalten werden können. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine Schichtdickenbestimmung farbiger Filmüberzüge in-line mit einer UV-Vis-Sonde möglich sein kann.

3.5.4 Zusammenfassung

Farbig überzogene Tabletten verschiedener Probenzeitpunkte wurden mit einer UV-Vis-Sonde off-line vermessen. Die aufgenommenen Reflexionsspektren wurden mittels PCA ausgewertet. Die Farbintensitäten aller Proben konnten bis zur Farbsättigung bei 30 min unterschieden werden, sodass die UV-Vis-Spektroskopie potentiell als in-line Methode zur Schichtdickenbestimmung farbiger Tablettenbeschichtungsversuche eingesetzt werden kann.

3.6 KOCO 25 Optimierung

3.6.1 Einleitung, statistische Versuchsplanung und Datenübersicht

Aktuell gibt es seitens der pharmazeutischen Hersteller das Bestreben, die Herstellung von Tabletten kontinuierlich durchzuführen. Bei der Beschichtung von Tabletten mit farbigen Überzügen im Rahmen einer kontinuierlichen Produktion zeigten andere Autoren, dass ein homogener Farbauftrag erzielt werden konnte [30, 31]. Allerdings wurde bei keinem der Prozesse ein PAT-Werkzeug in-line eingesetzt. Die Endpunkte der Versuche wurden empirisch ermittelt. Zudem fehlten zur Prozessüberwachung Echtzeit-Informationen, die durch in-line Messungen erhalten werden können.

Mit den in der Arbeit bisher dargestellten Ergebnissen konnte gezeigt werden, dass die Raman-Spektroskopie als PAT-Werkzeug bei Beschichtungsprozessen von Tabletten eingesetzt werden kann, auch wenn die Überzugsformulierung farbig ist. Im folgenden Abschnitt sollen die Ergebnisse auf den KOCO 25, den Coater am Ende der kontinuierlichen Produktionslinie QbCon[®] 25, übertragen werden. Dazu wurden bei der Durchführung der Versuche N1 bis N17 wirkstofffreie Tabletten mit einer orangefarbenen, fluoreszierenden Überzugszubereitung bis zu einem Massezuwachs von 3 % überzogen. Dies entspricht einer theoretisch berechneten Schichtdicke von 25 µm. Alle Versuche wurde in-line mittels Raman-Spektroskopie überwacht. Zur Auswertung wurden mittels PLSR und UVDA Kalibriermodelle erstellt und es wurde eine Kreuzvalidierung durchgeführt. Um zu überprüfen, welche Durchsatzraten möglich sind, fanden systematische Untersuchungen statt. Die Durchsatzrate bezeichnet die Masse der beschichteten Tabletten pro Zeiteinheit. In der Zeit sind alle Prozessschritte von der Befüllung des Coaters bis zur Entladung eingeschlossen. Es wurde eine statistische Versuchsplanung (DoE) in Form eines zentral zusammengesetzten Versuchsplans, bei der die Axialpunkte auf den Seitenflächen liegen (engl.: *Central Composite on Face*, CCF), durchgeführt (6.4.5). Variiert wurden drei Faktoren (Beladung der Coatertrommel (Bel), Sprütrate der Suspension (Spr) und Umdrehungsgeschwindigkeit der Coatertrommel (Umd)). Die Beladung der Trommel betrug 9, 12 oder 15 kg, die Sprütrate 80, 100 oder 120 g/min und die Umdrehungsgeschwindigkeit der Trommel 12, 15 oder 18 UpM. Im Rahmen des statistischen Versuchsplans wurden insgesamt 17 Versuche durchgeführt. Eine Übersicht gibt Tabelle 26 in Abschnitt 6.4.5.

3.6.2 Modellierung der Raman-Spektren

3.6.2.1 Datenaufbereitung

Die bei den Beschichtungsversuchen verwendete Überzugsformulierung enthielt den Farbstoff Gelborange S. Dieser ist laut Puchtler et al. fluoreszenzaktiv [78]. Für die Bestimmung der Exzitationswellenlänge, die zu einer Fluoreszenz der Überzugsformulierung führt, wurden Fluoreszenzmessungen durchgeführt. Vermessen wurde die wässrige Suspension, mit der die Tabletten beschichtet wurden.

Wie in Abbildung 32 zu sehen ist, fluoresziert die bei den Versuchen N1 bis N17 verwendete Überzugsformulierung nach Anregung mit Wellenlängen zwischen 400 und 550 nm. Die Exzitationswellenlänge des für die Versuche der vorliegenden Arbeit verwendeten Lasers beträgt 785 nm. Somit kann davon ausgegangen werden, dass es bei den Beschichtungsversuchen N1 bis N17 nicht zu einer Störung der Raman-Signale aufgrund von Fluoreszenzerscheinungen kommt.

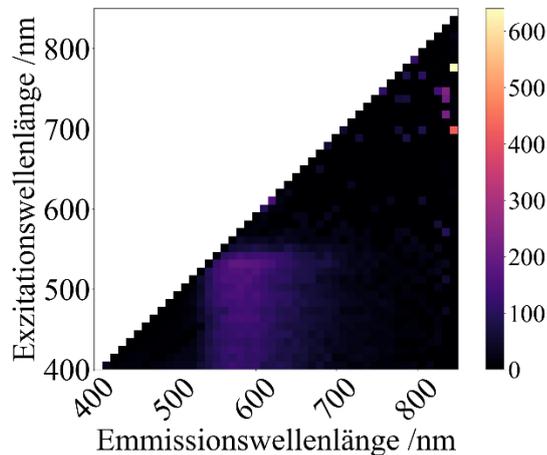


Abbildung 32: Ergebnisse der Fluoreszenzmessungen der wässrigen Suspension der bei den Versuchen N1 bis N17 verwendeten Überzugszubereitung

Die Datenaufbereitung der Versuche N1 bis N17 wurden wie in Abschnitt 3.1.2.1 beschrieben durchgeführt. Mittels DModX-Test und Hotellings T^2 -Test konnten keine echten Ausreißer festgestellt werden. Deshalb wurde bei den folgenden Untersuchungen kein Datenwert ausgeschlossen.

Alle Raman-Spektren wurden mittels Standardisierung vorbehandelt. In Abbildung 33 sind die standardisierten Mittelwertspektren der drei Zentrumsunkte des DoEs dargestellt. Das Spektrum der Tablettenkerne ist in schwarz dargestellt und das der beschichteten Tabletten in orange.

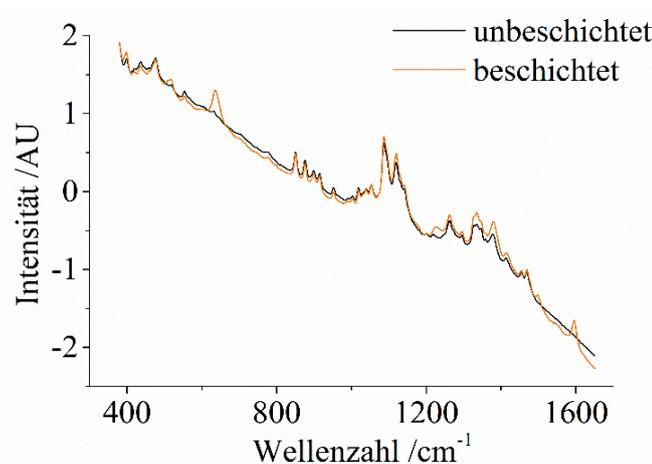


Abbildung 33: Standardisierte Mittelwertspektren der Zentrumsunkte des DoEs, Tablettenkerne (schwarz) und beschichtete Tabletten (orange)

Gezeigt wird der zur Untersuchung ausgewählte Wellenzahlenbereich zwischen 380 und 1650 cm^{-1} . Die darüber- und darunterliegenden Wellenzahlenbereiche wurden ausgeschlossen, da sie nur Rauschen enthielten. Die in der Überzugsformulierung enthaltenen Materialien führen zur Bildung charakteristischer Raman-Peaks bei 640, 1378, 1385 und 1596 cm^{-1} , wobei die Peaks bei 640 und 1596 cm^{-1} besonders intensiv ausgeprägt sind. Die Bildung des Peaks bei 640 cm^{-1} kann auf TiO_2 zurückgeführt werden, welches im Überzugsmaterial enthalten ist. Dahingegen verursacht die aromatische Ringstruktur des Farbstoffes Gelborange S die Entstehung des Peaks bei 1596 cm^{-1} . Für die Erstellung der Kalibriermodelle mittels UVDA sollen deshalb die Peaks bei 640 und 1596 cm^{-1} verwendet werden.

3.6.2.2 Kalibrierung und Validierung

Die Erstellung der Kalibrier- und Validiermodelle erfolgte anhand der Datensätze N1, N4 und N10. Diese wurden bei der Durchführung der Zentrumsunkte des DoEs erhoben. Ausgehend von den Ergebnissen der vorherigen Abschnitte erfolgte die Datenanalyse mittels PLSR und UVDA bei 640 und 1596 cm^{-1} . In Tabelle 12 sind die berechneten Gütemaße der Modelle angegeben.

Tabelle 12: Gütemaße der Kalibrier- und Validiermodelle für die Versuche N1 bis N17, basierend auf Daten der Zentrumsunkte

Methode	R^2	Q^2	RMSEC	RMSECV
			/%	/%
PLSR (2 LV)	0,9989	0,9987	1,07	1,14
UVDA 640 cm^{-1}	0,9862	0,9854	3,65	3,82
UVDA 1596 cm^{-1}	0,9810	0,9802	4,27	4,46

Die Modelle mit der höchsten Güte wurden mittels PLSR bei Verwendung von zwei LV erhalten. Die R^2 - und Q^2 -Werte des PLSR-Kalibrier- bzw. Validiermodells waren größer als 0,99. Die berechneten RMSE-Werte waren kleiner als 1,15 %. Eine UVDA der Datensätze resultierte in größeren Fehlerwerten. Wurde der Peak bei 640 cm^{-1} untersucht, betrug der RMSEC 3,65 % und der RMSECV 3,82 %. Größer waren die RMSE-Werte, die bei der Untersuchung des 1596 cm^{-1} -Peaks berechnet wurden (RMSEC = 4,27 % und RMSECV = 4,46 %). Zudem waren die R^2 - und Q^2 -Werte der UVDA-Modelle nicht größer als 0,9802. Aus diesen Ergebnissen lässt sich schließen, dass die PLSR zur Auswertung dieser Versuche besser geeignet ist als die UVDA.

3.6.2.3 Einflussfaktoren der Vorhersage

Das Kalibriermodell wurde auf den Datensätzen der Zentrumsunkte N1, N4 und N10 basierend erstellt. Aus diesem Grund ist es für die dabei verwendeten Faktorstufen (Bel = 12 kg, Spr = 100 g/min und Umd = 15 UpM) optimiert. Diese Versuche wurden bei einer Durchsatzrate von 27,7 kg/h durchgeführt. Die verbleibenden Versuche wurden bei Durchsatzraten zwischen 21,60 und 33,3 kg/h durchgeführt.

Aufgrund der verschiedenen Faktorstufen für den Faktor Beladung wurde die Coatertrommel bei der Durchführung des statistischen Versuchsplans mit verschiedenen Tablettenmassen beladen. Die Position der Raman-Sonde hingegen veränderte sich während der Versuche nicht. Aus diesem Grund variierte bei der Aufnahme der Raman-Spektren der Messabstand zwischen Laser und Tablettenbett beladungsabhängig zwischen 12 und 14 cm. Hierdurch variierte das vom Detektor gemessene Signal. Für eine optimale Detektorsättigung müsste die Laseranregungszeit für jede Beladungsmenge individuell angepasst werden. Für die Versuche N1 bis N17 wurde dies jedoch nicht durchgeführt, um die Robustheit der Modelle zu erhöhen. Deshalb wurde bei der Durchführung aller Versuche die gleiche Anregungszeit von $t = 14$ s verwendet. Die Aufnahme von Spektren bei Bel = 9 kg oder 15 kg könnte daher Über- oder Untersättigungen des Raman-Detektors verursachen.

Des Weiteren wurde die Sprütrate der Überzugszubereitung verändert. Bei der Verwendung geringer Sprürraten war die Gesamtbeschichtungszeit bis zum Erreichen gleicher Schichtdicken länger. Die Zahl der Spektren war bei niedrigen Sprürraten größer, da jede Minute ein Raman-Spektrum aufgenommen wurde. Hierdurch konnten im Modell mehr Spektren eingeschlossen werden. Dies könnte zu geringfügigen Verbesserungen der Vorhersage der Datensätze führen, die bei geringen Sprürraten aufgenommen wurden. Da das alle 60 s gespeicherte Raman-Spektrum ein Mittelwertspektrum aus drei Messungen war, konnte die Messfrequenz bei einer Anregungszeit von 14 s und einer Speicherzeit von etwa 5 s nicht erhöht werden.

Weiterhin wurde die Umdrehungsgeschwindigkeit der Trommel verändert. Die Spektren beinhalten die Information der passierenden Tabletten. Bei geringen Umdrehungsgeschwindigkeiten passierten weniger Tabletten die Sonde. Deshalb wird vermutet, dass die RMSE-Werte der bei niedrigen Umdrehungsgeschwindigkeiten der Trommel durchgeführten Versuche größer sind, da in den Modellen weniger Information eingeschlossen werden kann.

3.6.2.4 Raman-Modellqualität und Vorhersage

Die in Abschnitt 3.6.2.2 erstellten Modelle wurden zur Vorhersage der Daten N2, N3, N5, N6, N7, N8, N9, N11, N12, N13, N14, N15, N16 und N17 verwendet. Die Gütemaße zeigt Tabelle 13.

Um die Signifikanz der Gütemaße beurteilen zu können, wurde der mögliche Einfluss der Faktoren auf die berechneten Zielgrößen untersucht. Dazu wurden die Koeffizienten der Zielgrößen und die Konfidenzintervalle berechnet. Ein signifikanter Einfluss der Faktoren auf die Zielgrößen konnte dabei nicht beobachtet werden.

Tabelle 13: Gütemaße der Vorhersage für die Datensätze N2, N3, N5, N6, N7, N8, N9, N11, N12, N13, N14, N15, N16 und N17

Versuch	UVDA 640 cm ⁻¹		UVDA 1596 cm ⁻¹		PLSR (2 LV)	
	RMSEP /%	Δ_{Ende} /%	RMSEP /%	Δ_{Ende} /%	RMSEP /%	Δ_{Ende} /%
N2	6,74	-13,38	14,44	-33,67	6,83	-11,19
N3	9,92	-18,60	10,88	-10,84	2,54	+4,01
N5	22,22	-7,85	16,42	-7,28	20,15	+3,21
N6	15,34	-22,60	4,34	-1,72	7,00	-12,36
N7	8,38	-12,78	6,82	+7,55	2,43	-4,57
N8	24,16	-31,74	8,73	-3,23	6,55	+10,48
N9	2,27	-2,09	9,46	-1,89	3,52	+6,38
N11	2,99	-5,54	11,13	-8,87	4,41	-6,00
N12	3,89	+7,54	7,14	+13,98	2,19	+4,62
N13	2,09	+4,03	3,67	+4,07	1,79	+4,29
N14	11,70	-16,64	10,65	-2,16	4,94	+8,44
N15	2,20	+2,78	8,63	-3,68	4,17	+10,03
N16	5,81	+6,33	5,30	+7,74	3,91	-3,53
N17	5,67	+7,82	6,13	+3,0	2,09	+2,40

Um den möglichen Einfluss der Prozessparameter auf die Raman-Modelle zu untersuchen, wurden aus den in Tabelle 13 angegebenen Fehlern Modelle erstellt, die im Folgenden als Fehlermodelle bezeichnet werden. Für die Interpretation der Modellqualitäten wurden die in Tabelle 14 angegebenen Gütemaße berechnet.

Tabelle 14: Gütemaße zur Beurteilung der Fehlermodelle

Zielgröße	Anforderung	UVDA 640 cm ⁻¹		UVDA 1596 cm ⁻¹		PLSR (2 LV)	
		RMSEP /%	Δ_{Ende} /%	RMSEP /%	Δ_{Ende} /%	RMSEP /%	Δ_{Ende} /%
R ²	> 0,90	0,4020	0,5111	0,5939	0,3660	0,5678	0,0960
Q ²	> 0,50	-0,5218	0,2482	0,1190	-2,0115	-1,4370	-1,7273

Keines der R²-Werte der Fehlermodelle war größer als 0,6. Auch die Vorhersagegenauigkeiten waren schlecht und die Q²-Werte waren teilweise negativ. Für die folgende Diskussion der Raman-Modelle muss beachtet werden, dass die Modelle schlecht sind und dessen Aussagekraft eingeschränkt ist.

Die für Versuch N5 (Bel = 15 kg, Spr = 120 g/min, Umd = 12 UpM) berechneten RMSEP-Werte sind größer als die der anderen Versuche. Dies kann aufgrund einer technischen Störung erklärt werden, die während der Durchführung des Versuchs aufgetreten ist. Hierbei wurde die Verbindung zwischen der Raman-Sonde und dem

Computer getrennt, weshalb keine genaue Korrelation der Spektren mit der zum Aufnahmezeitpunkt versprühten Masse der Überzugszubereitung erfolgen kann und die Genauigkeit der Vorhersage zweifelhaft ist. Deshalb wird dieser Datensatz von der folgenden Diskussion ausgeschlossen.

Die kleinsten Fehlermaße wurden für Versuch N13 (Bel = 12 kg, Spr = 100 g/min, Umd = 12 UpM) berechnet. Kein RMSEP-Wert war größer als 3,67 %. Die vorhergesagte Masse der versprühten Überzugszubereitung zum Prozessende wich nicht mehr als +4,29 % von der versprühten Masse ab. Der Versuch N13 wurde mit einer Durchsatzrate von 27,7 kg/h durchgeführt.

Abgesehen von N5 wurden die größten Fehlerwerte bei der Vorhersage des Datensatzes N2 (Bel = 9 kg, Spr = 100 g/min, Umd = 15 UpM) und N6 (Bel = 9 kg, Spr = 80 g/min, Umd = 18 UpM) berechnet. Obwohl für N2 die RMSEP-Werte der UVDA bei 640 cm^{-1} (6,74 %) und PLSR (6,83 %) akzeptabel waren, war keiner der Δ_{Ende} -Werte kleiner als -11,19 %. Für N6 waren nur der RMSEP-Wert der UVDA 1596 cm^{-1} akzeptabel (4,34 %), wobei der Δ_{Ende} -Wert -1,72 % betrug.

Die Ergebnisse weichen von den in den vorherigen Abschnitten gezeigten Versuchen ab. Dort konnte gezeigt werden, dass die mittels PLSR und UVDA erstellten Modelle vergleichbar sind. Die in Tabelle 13 gezeigten PLSR- und UVDA-Ergebnisse unterscheiden sich jedoch zum Teil deutlich voneinander. Die Differenzen der Fehler können damit begründet werden, dass das Kalibriermodell für andere Faktorstufen optimiert wurde (Abschnitt 3.6.2.3) und die Modelle nicht valide sind. Außerdem ist die UVDA nur von der Peak-Intensitätsänderung einer Wellenzahl abhängig, weshalb die Fehleranfälligkeit der Methode gegenüber der PLSR größer ist. Hierauf deuten auch die mittleren RMSEP-Werte. Diese betragen für die PLSR 5,18 % für die PLSR und für die UVDA 8,83 %.

Da die PLSR-Analyse zu den kleinsten Vorhersagefehlern führte, sollen im Folgenden ausschließlich die Ergebnisse dieser Methode diskutiert werden.

Obwohl die Kalibriermodelle für bestimmte Faktorstufen optimiert waren, konnten mittels PLSR für alle vorhergesagten Datensätze akzeptable Fehlerwerte berechnet werden. Der RMSEP des Versuchs N17 mit einer Beladungsmenge von 9 kg betrug z. B. 2,09 % ($\Delta_{\text{Ende}} = +2,40\%$), während für Versuch N3 ein RMSEP von 2,54 % berechnet wurde ($\Delta_{\text{Ende}} = +4,01\%$). Die Analyse der Fehlermodelle (Tabelle 14) zeigte jedoch, dass die Beladung der Coatertrommel keinen signifikanten Einfluss auf die Fehler hat. Des Weiteren sollte geprüft werden, ob lange Sprühzeiten zu kleineren Fehlern führen, da die Anzahl der im Modell enthaltenen Raman-Spektren größer ist. Während der Durchführung der Versuche N3 und N8 wurden die Tabletten 29 min besprüht. Bei der Vorhersage von N3 wurde ein RMSEP von 2,54 % berechnet, wohingegen der RMSEP von N8 vergleichbar höher war (6,55 %). Die kürzesten Sprühzeiten hatten die Versuche N17 ($t = 13\text{ min}$) und N2 ($t = 14\text{ min}$). Die für diese Datensätze berechneten RMSEP-Werte waren mit den für N17 und N3 berechneten Werten vergleichbar. Dies unterstützt das Ergebnis der Analyse der Modellqualität. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen hohen Sprühraten und hohen Fehlerwerten gefunden werden. Weiterhin sollte geprüft werden, ob bei hohen Umdrehungsgeschwindigkeiten aufgenommene Daten zu kleineren

Vorhersagefehlern führen. Da das Kalibriermodell für 15 UpM optimiert wurde, wurden 12 UpM als niedrige und 18 UpM als hohe Geschwindigkeiten eingestuft. Die Tabletten der Versuche N8, N9, N11 und N13 wurden bei 12 UpM beschichtet. Die dazugehörigen RMSEP-Werte aus der PLSR variieren zwischen 1,79 und 6,55 %. Die Umdrehungsgeschwindigkeiten bei den Versuchen N3, N6, N15, N16 und N17 waren dahingegen hoch. Die resultierenden RMSEP-Werte der PLSR betragen zwischen 2,09 und 7,00 % und sind somit vergleichbar. Diese Ergebnisse werden durch das schlechte Modell bestätigt, da es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen hohen Umdrehungsgeschwindigkeiten der Coatertrummel und kleinen Vorhersagefehlern gibt. Beim Festlegen der Auswahl einer geeigneten Umdrehungsgeschwindigkeit ist jedoch zu beachten, dass die Tabletten die Sprühzone bei Verwendung hoher Geschwindigkeiten häufiger passieren, sodass die Gleichmäßigkeit des Filmauftrags erhöht ist.

Nach der Durchführung der Versuche N1 bis N17 sind visuell einzelne hellere Tabletten aufgefallen. Da sich das in-line gemessene Raman-Spektrum aus den gemittelten Signalen der Tabletten zusammensetzt, die die Sonde im Messzeitraum passieren, können mittels in-line Raman-Spektroskopie einzelne hellere Tabletten nicht von solchen mit einem homogenen Farbauftrag unterschieden werden. Deshalb wurde eine Bildanalyse durchgeführt und der Einfluss der gewählten Faktorstufen auf die Variation des Farbauftrages wurde geprüft.

3.6.3 Ergebnisse Bildanalyse

3.6.3.1 Einleitung und Datenübersicht

Beschichtete Tabletten der verschiedenen Versuche wurden gescannt, um die dazugehörigen Farbwerte als Surrogatparameter für die Bestimmung der Coating Variabilität zu ermitteln. Anschließend wurden sie hinsichtlich ihrer Farbhomogenität untersucht. Dafür wurden zur Auswertung des DoEs als Zielgrößen die Variationskoeffizienten (V) des Farbtons (engl.: *hue*, H) und der Farbsättigung (engl.: *saturation*, S) bestimmt und verglichen. Tabletten, die mit einer vergleichbar größeren Überzugsmenge versehen worden sind, weisen kleinere H-Werte auf und sind dunkelorange bis rot statt gelblich. Weiße, unbeschichtete Tabletten haben einen S-Wert von 0. Somit haben beschichtete Tabletten mit gesättigten Farben kleine H-Werte und große S-Werte. Des Weiteren wurde eine Ausreißeranalyse der Farbwerte durchgeführt. Hierbei wurde als weitere Zielgröße der Anteil der Tabletten bestimmt, dessen H- und S-Werte von vorher festgelegten und in 6.3.6 beschriebenen Schwellenwerten abweichen. Die Ergebnisse der Bildanalyse für die Versuche N1 bis N17 sind in Tabelle 15 angegeben. Dabei bezeichnet n die Anzahl der gescannten Tabletten, \bar{x}_H den Mittelwert und V_H den Variationskoeffizienten des Farbtons und \bar{x}_S den Mittelwert und V_S den Variationskoeffizienten der Farbsättigung. Des Weiteren sind die absolute (n_A) Anzahl der Ausreißer und der Anteil (A_{Anteil}) der Ausreißer angegeben.

Tabelle 15: Ergebnisse der Bildanalyse für die Versuche N1 bis N17

Versuch	n	\bar{x}_H	V_H /%	\bar{x}_S	V_S /%	n_A	A_{Anteil} /%
N1	1274	15,35	7,82	0,74	1,23	41	3,2
N2	1239	15,66	6,17	0,74	0,97	47	3,8
N3	1265	15,23	3,22	0,75	0,78	4	0,3
N4	1254	15,54	7,07	0,74	1,06	44	3,5
N5	1222	15,97	11,90	0,75	2,90	103	8,4
N6	1196	16,00	2,66	0,74	0,75	6	0,5
N7	1289	15,88	3,67	0,74	0,83	21	1,6
N8	1279	16,17	7,04	0,74	2,15	54	4,2
N9	1246	16,83	12,06	0,74	2,97	184	14,8
N10	1304	15,98	5,87	0,75	1,37	38	2,9
N11	1265	16,45	7,27	0,74	1,86	81	6,4
N12	1274	16,10	7,61	0,75	1,03	75	5,9
N13	1274	16,20	10,73	0,74	2,86	113	8,9
N14	1254	16,04	6,29	0,75	1,08	60	4,8
N15	1274	15,75	5,20	0,75	0,84	33	2,6
N16	1284	15,59	3,11	0,74	0,88	10	0,8
N17	1287	15,73	3,54	0,74	0,94	14	1,1

Die Tabelle zeigt, dass \bar{x}_H Werte zwischen 15,23 und 16,83 annimmt und V_H Werte zwischen 2,66 und 12,06 %. Die \bar{x}_S -Werte liegen bei 0,74 bzw. 0,75 und die V_S -Werte zwischen 0,75 und 2,97 %. Der Anteil der Ausreißer A_{Anteil} variiert zwischen 0,3 und 14,8 %.

3.6.3.2 Modellqualität der Bildanalyse

Aus den Variationskoeffizienten des Farbtons (V_H), der Farbsättigung (V_S) und dem Anteil der Ausreißer (A_{Anteil}) wurden Modelle erstellt. Für die Interpretation der Modellqualitäten wurden die in Tabelle 16 angegebenen Gütemaße berechnet. Neben R^2 und Q^2 sind der p-Wert aus der Varianzanalyse und die Reproduzierbarkeit (RP) angegeben. Der p-Wert beschreibt, ob eine Abweichung vom Modell statistisch erklärt werden kann. Mit der Reproduzierbarkeit lässt sich die Höhe des Wiederholungsfehlers schätzen.

Tabelle 16: Gütemaße zur Beurteilung der Modellqualität der Bildanalyse

Zielgröße	Anforderung	V_H	V_S	A_{Anteil}
R^2	> 0,90	0,9663	0,9800	0,9482
Q^2	> 0,50	0,9020	0,9327	0,8044
p	> 0,05	0,5050	0,5320	0,1560
RP	> 0,50	0,9677	0,9783	0,9966

Die R^2 -Werte aller Modelle nahmen Werte größer als 0,94 an und die Q^2 -Werte waren größer als 0,80. Auch die hohen p- und RP-Werte indizieren, dass die Daten ausreichend durch die Modelle beschrieben werden konnten.

3.6.3.3 Bildanalytische Ergebnisse des statistischen Versuchsplans

Mit Hilfe der Koeffizientendiagramme (Abbildung 34) kann der Einfluss der Faktoren auf die Zielgrößen untersucht werden. Die dargestellten Fehlerbalken entsprechen den Konfidenzintervallen jedes Faktors.

Das Volumen der Coatertrommel des KOCO 25 beträgt 86 l. Wird sie mit 9 kg Tabletten beladen, ist 10,5 % des Volumens befüllt. Bei einer Beladungsmenge von 12 kg beträgt der Füllungsgrad der Trommel 14,0 % und bei einer Beladungsmenge von 15 kg 17,4 %. Wie in den Koeffizientendiagrammen gesehen werden kann, hatte die Beladungsmenge der Tabletten im untersuchten Bereich zwischen 9 und 15 kg auf keine der untersuchten Zielgrößen einen signifikanten Einfluss. Möglicherweise ist dies auf die Konstruktionsweise des Coaters zurückzuführen. Die längliche Trommel und die eingebauten Schikanen könnten zu einer ausreichenden Durchmischung des Tablettenbetts geführt haben.

Im Gegensatz zur Beladung haben sowohl die Sprütrate als auch die Umdrehungsgeschwindigkeit auf alle Zielgrößen einen signifikanten Einfluss. Skultety et al. [32] untersuchten im Rahmen eines DoEs den möglichen Einfluss von sechs Faktoren auf die *inter-tablet CU*. Sie beschichteten Tabletten mit farbstoffenthaltenden Überzügen. Die Bestimmung des aufgetragenen Farbstoffanteils erfolgte spektrophotometrisch. Die Autoren verglichen für die untersuchten Tabletten Mittelwerte und Standardabweichungen des Farbauftrages. Sie stellten fest, dass eine Erhöhung der Trommel-Umdrehungsgeschwindigkeit zu einer Erniedrigung der Coating Variabilität führte. Suzzi et al. [29] zeigten, dass die Durchmischung des Tablettenbetts vor allem durch die Umdrehungsgeschwindigkeit der Coatertrommel bestimmt wird. Da sich die Tabletten bei höheren Geschwindigkeiten schneller bewegen, werden sie besser durchmischt. Hierdurch nehmen die Variationskoeffizienten des Überzuges kleinere Werte an.

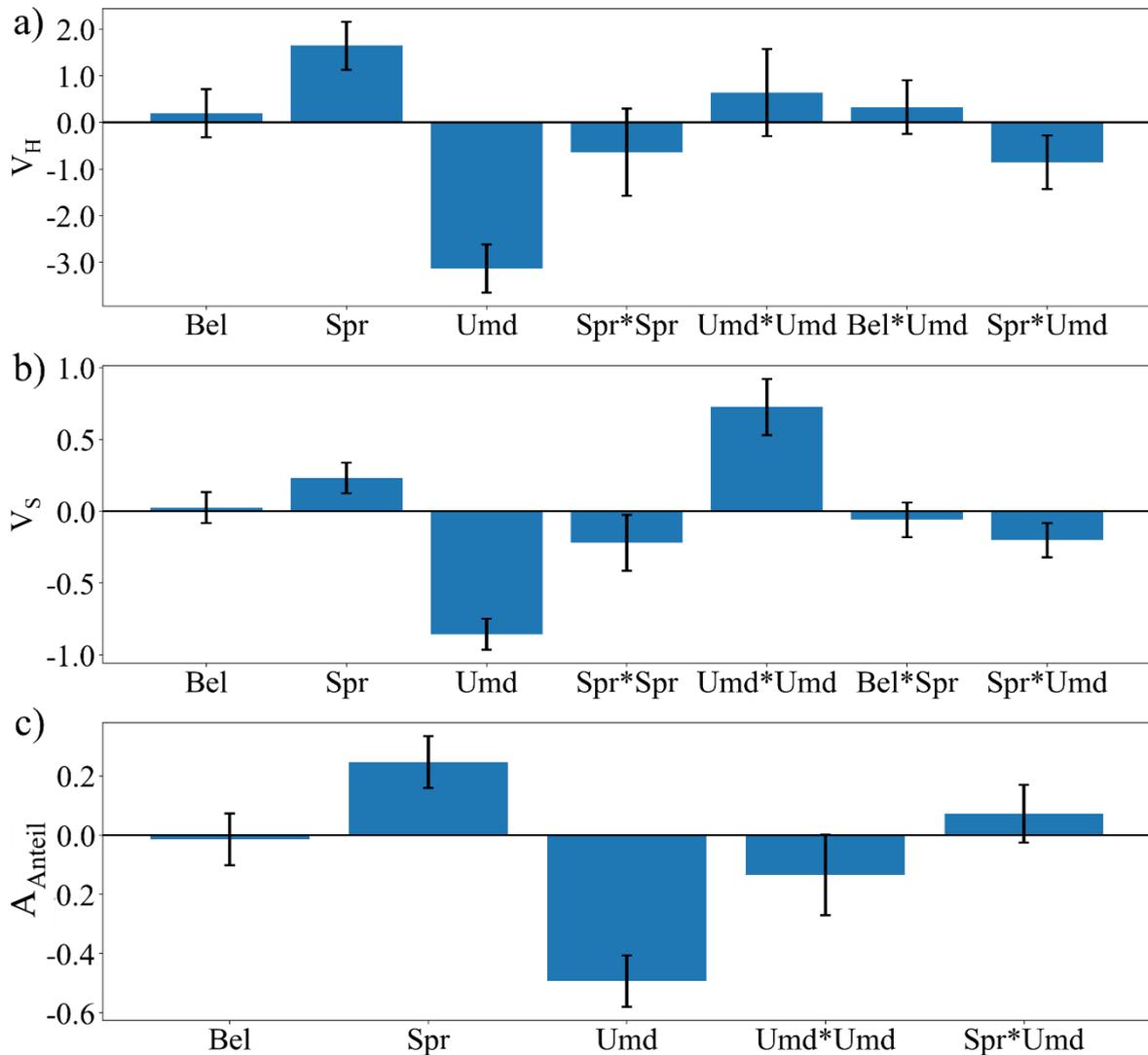


Abbildung 34: Koeffizientendiagramme für V_H (a), V_S (b) und A_{Anteil} (c) mit allen eingeschlossenen Faktoren und Wechselwirkungen, $\alpha = 0,05$

Die Abbildung zeigt, dass eine Erhöhung der Sprütrate zur Vergrößerung von V_H und V_S führt. Auch der Anteil der Ausreißer nimmt zu. Dies stimmt mit Ergebnissen aus der Literatur überein. Kalbag et al. [22] beschreiben, dass die Coating Variabilität umgekehrt proportional zur quadratischen Wurzel der Beschichtungszeit ist. Die Tabletten der Versuche N1 bis N17 wurden bis zum Erreichen gleicher Schichtdicken besprüht. Deshalb ist bei hohen Sprürraten die Beschichtungszeit kürzer, was die Vergrößerung der V_H - und V_S -Werte erklärt.

Die Wechselwirkung zwischen der Sprütrate und der Umdrehungsgeschwindigkeit (Spr*Umd) wirkt sich signifikant auf V_H und V_S aus. Auf V_S wirken sich zudem die quadratischen Effekte der Sprütrate (Spr*Spr) und der Umdrehungsgeschwindigkeit (Umd*Umd) signifikant aus. Aus diesem Grund ist es für die Interpretation wichtig, beide Faktoren gemeinsam zu betrachten. Dies erfolgt mit Hilfe der Konturdiagramme in Abbildung 35, die für eine konstante Beladung von 12 kg erstellt wurden.

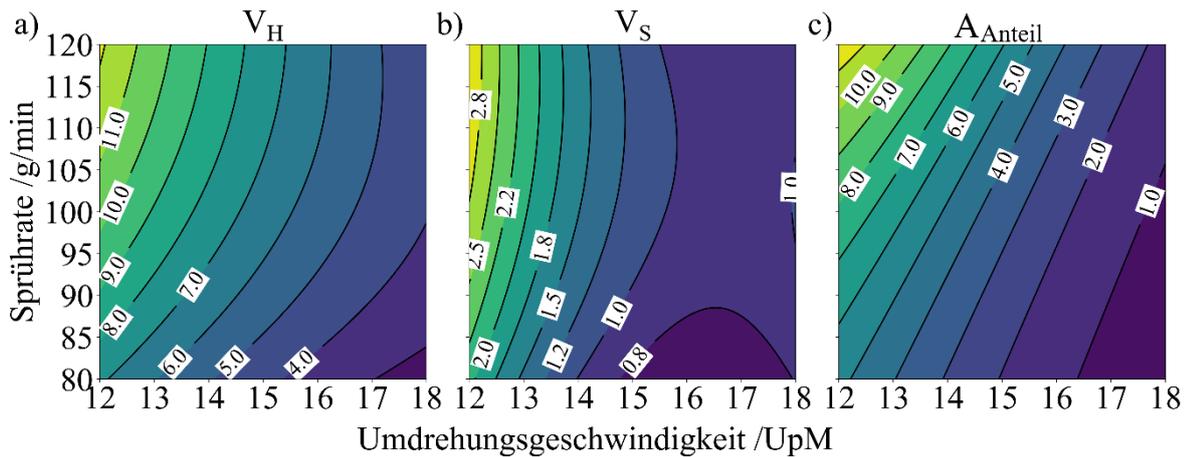


Abbildung 35: Konturdiagramme zur Darstellung der Wechselwirkung zwischen Sprühdrate und Umdrehungsgeschwindigkeit auf V_H (a), V_S (b) und A_{Anteil} (c)

Bei niedrigen Sprühdichten und hohen Umdrehungsgeschwindigkeiten kann für alle untersuchten Faktoren ein Minimum beobachtet werden. Die in den Koeffizientendiagrammen gezeigte negative Wechselwirkung zwischen Spr*Umd auf V_H und V_S bedeutet, dass der Einfluss der Sprühdichte klein ist, wenn die Umdrehungsgeschwindigkeit hoch ist. Dies kann besonders deutlich im Konturdiagramm für V_H gesehen werden. Der Einfluss der Sprühdichte ist bei hohen Umdrehungsgeschwindigkeiten klein. In Abbildung 34 b) ist der positive quadratische Einfluss der Umdrehungsgeschwindigkeit gezeigt. Dieser ist in Abbildung 35 b) für V_S veranschaulicht, wo bei niedrigen Sprühdichten zwischen 15 und 18 UpM ein Minimum angedeutet ist.

Aus den gezeigten Abbildungen geht hervor, dass der wichtigste Einflussfaktor auf die Coating Variabilität die Umdrehungsgeschwindigkeit der Coatertrommel ist. Werden die Beschichtungsversuche bei hohen Geschwindigkeiten durchgeführt, kann die Sprühdichte erhöht werden, was zu einer Erhöhung der Durchsatzrate bei einer kontinuierlichen Produktion führt. Für Beschichtungen, bei denen ein besonders gleichmäßiger Filmauftrag gewünscht ist, ist es jedoch von Vorteil kleine Sprühdichten zu verwenden.

Aus Abbildung 35 b) geht hervor, dass die Gleichförmigkeit des Filmauftrages bei Umdrehungsgeschwindigkeiten höher als 18 UpM abnimmt. Eine mögliche Erklärung sind Veränderungen des Bewegungsmusters des Tablettenbetts. Dreu et al. [148] stellten bei hohen Trommelumdrehungsgeschwindigkeiten einen positiven Zusammenhang zwischen der Geschwindigkeit des Tablettenbetts und dem dynamischen Schüttwinkel fest. Dadurch ist die Durchmischung nicht mehr gleichmäßig, was zu einer Erhöhung der Coating Variabilität führt. Außerdem gilt es zu beachten, dass die Verwendung hoher Geschwindigkeiten zu erhöhten Reibungen zwischen den Tabletten führt, wodurch sie mechanisch beschädigt werden können.

Bei der Fertigung auf der QbCon[®] 25 können bei der Tablettenbeschichtung durch hohe Beladungsmengen im untersuchten Bereich zwischen 9 und 15 kg hohe Durchsatzraten realisiert werden, da gezeigt werden konnte, dass dieser Faktor keinen Einfluss auf die untersuchten Zielgrößen hat. Dieses Ergebnis stimmt nur zum Teil mit den in der Literatur

gefundenen Ergebnissen überein. Just et al. [25] beschrieben einen signifikanten Einfluss der Beladung auf die *inter-tablet CU*, wenn die Überzugszubereitung im Labormaßstab mit zwei Sprühdüsen aufgetragen wurde. Bei der Verwendung von vier Sprühdüsen konnten sie jedoch bei der Auswertung des DoEs keinen signifikanten Einfluss der Beladung feststellen. Die Autoren untersuchten auch den Einfluss eines Coaters im Pilotmaßstab und stellten ebenso wie Brock et al. [23] einen Einfluss auf die Coating Variabilität fest. Des Weiteren wurde in [25] festgestellt, dass die Coating Variabilitäten kleiner sind, je größer die Anzahl der Sprühdüsen ist. Bei der Durchführung der Versuche der vorliegenden Arbeit waren im KOCO 25 sechs Sprühdüsen eingebaut.

Die Ergebnisse des DoEs haben gezeigt, dass die Beladung im untersuchten Bereich zwischen 9 und 15 kg keinen signifikanten Einfluss auf die Farbhomogenität der beschichteten Tabletten hat. Deshalb können die Beladungsmengen für die Umsetzung hoher Durchsatzraten hoch gewählt werden. Um eine hohe *inter-tablet CU* zu erreichen, sollte die Sprühdauer niedrig gewählt werden und die Umdrehungsgeschwindigkeit der Trommel hoch. Um aber hohe Durchsatzraten zu erzielen, sollten die Tabletten mit hohen Sprühdauern beschichtet werden. Aus diesen Gründen sollte die Sprühdauer des Prozesses abhängig von den zu erreichenden Produkteigenschaften festgelegt werden. Um bei hohen Sprühdauern einen gleichmäßigen Farbauftrag zu erzielen, könnte die aufgetragene Überzugsmenge erhöht werden, sodass die mittleren Schichtdicken steigen. Dadurch verlängern sich jedoch die Sprühdauer und die Prozesszeit, was die Wirtschaftlichkeit der Prozesse erniedrigt. Ein weiterer Ansatz für eine Erhöhung der Durchsatzrate ist die Erhöhung des Feststoffanteils. Da hierdurch die Viskosität der Überzugszubereitung zunimmt, kann dieser nur begrenzt erhöht werden. Bei den durchgeführten Versuchen konnte bei einer Beladungsmenge von 15 kg/h und einer Sprühdauer von 80 g/min eine Durchsatzrate von 25 kg/h erreicht werden.

3.6.4 Zusammenfassung

Um den Beschichtungsprozess am Ende einer kontinuierlichen Fertigungslinie zu optimieren, wurde eine statistische Versuchsplanung durchgeführt und mittels Raman-Spektroskopie in-line überwacht. Die Ergebnisse haben gezeigt, dass robuste Kalibriermodelle gebildet werden konnten, die zur Bestimmung der Prozessendpunkte genutzt werden können. Da diese Methode nicht dazu geeignet ist, einzelne heller beschichtete Tabletten zu detektieren, muss ein gleichmäßiger Filmauftrag in einem vorher separat durchgeführten Probedurchlauf bestätigt werden. Der Farbüberzug einzelner Tabletten kann mittels bildanalytischer Methoden, wie z. B. mit einem Computerscanner, untersucht werden.

Die Verwendung niedriger Sprühdauern und hoher Umdrehungsgeschwindigkeiten der Trommel bei der Beschichtung führen zu kleinen Variationskoeffizienten des Farbtons und der Farbsättigung. Werden die Tabletten bei Umdrehungsgeschwindigkeiten zwischen 15 und 18 UpM beschichtet, war der Einfluss der Sprühdauer auf die Variationskoeffizienten der Farbsättigung klein. Überraschenderweise zeigte die Beladungsmenge in dem untersuchten Bereich zwischen 9 und 15 kg keinen Einfluss auf die untersuchten Zielgrößen, sodass hohe Beladungsmengen verwendet werden können, um hohe Durchsatzraten zu erzielen. Bei

einer Beschichtungsrate von 25 kg/h können niedrige *inter-tablet* Coating Variabilitäten erreicht werden können. Aus den in-line gemessenen Raman-Spektren wurden Modelle mit kleinen mittleren Vorhersagefehlern gebildet. Der Einsatz der Raman-Spektroskopie als PAT-Werkzeug ermöglicht eine Endpunktbestimmung der Prozesse. Mit Hilfe der gezeigten Ergebnisse können bei der kontinuierlichen Produktion Beschichtungsversuche automatisiert werden.

3.7 KOCO 25 Conti Versuch

3.7.1 Einleitung und Datenübersicht

Im vorherigen Abschnitt 3.6 wurde gezeigt, dass es möglich ist, mit dem KOCO 25 Tabletten mit geringen *inter-tablet* Coating Variabilitäten mit einer Durchsatzrate von 25 kg/h zu beschichten. Hierbei wurde der Coater mit 15 kg Tablettenkernen beladen, die Sprühdrate betrug 80 g/min und die Umdrehungsgeschwindigkeit der Trommel 18 UpM. Es stellt sich die Frage, ob die vorgestellten Ergebnisse auf einen kontinuierlichen Prozess übertragbar sind. Des Weiteren muss für eine Übertragbarkeit auf die QbCon[®] 25 geprüft werden, ob es möglich ist, ohne Unterbrechung mehrere Versuche hintereinander störungsfrei und ohne die Notwendigkeit manueller Eingriffe durchzuführen. Dafür sollte die kontinuierliche Fertigungslinie für einen Zeitraum von mindestens acht Stunden möglichst unterbrechungsfrei betrieben werden.

Die Versuche O1 bis O12 wurden auf der QbCon[®] 25 durchgeführt. Eine wirkstofffreie Formulierung wurde direkttablettiert. Die Tabletten wurden bis zum Erreichen eines Massezuwachses von 3 % beschichtet. Dies entspricht einer theoretisch berechneten Schichtdicke von 25 µm. Als Überzugsformulierung wurde die gleiche orangefarbene Überzugsformulierung verwendet wie bei Versuch N (Kollicoat[®] IR Sunset Yellow). Der Datensatz O1 wurde für die Erstellung eines PLSR-Kalibriermodells verwendet. Die Datensätze O2 bis O12 werden zur Vorhersage verwendet. Es sollte untersucht werden, ob sich die Coating Variabilität der beschichteten Tabletten mit fortschreitender Prozesszeit verändert. Deshalb wurden alle beschichteten Tabletten bildanalytisch untersucht.

3.7.2 Kontinuierliche Direkttablettierung

Da das Hauptthema der vorliegenden Arbeit die Modellierung von Beschichtungsprozessen ist, wird die kontinuierliche Direkttablettierung im Folgenden nur in begrenztem Umfang erläutert.

Für die Durchführung der Versuche O1 bis O12 wurden die Tablettenkerne kontinuierlich produziert und anschließend beschichtet. Dabei wurde nach folgendermaßen vorgegangen: Materialdosierung → Mischung → Direkttablettierung → Beschichtung.

In Vorversuchen (Daten nicht gezeigt) wurde bestimmt, mit welchen Dosiereinstellungen eine Materialzufuhr und Tablettierung mit einer Durchsatzrate von 25 kg/h erreicht werden kann. Die Zugabe und Beimischung des Schmiermittels Magnesiumstearat im kontinuierlichen Mischer erfolgte kurz vor der Tablettierung. Die fertige Mischung wurde anschließend zur Tablettenpresse befördert und direkttablettiert. Die Zielmasse der Tablettenkerne betrug 200 mg. Um die Tablettierung analog zur Beschichtung mit 25 kg/h durchzuführen, muss die Tablettenpresse diese Durchsatzrate erreichen. Somit müssen pro Stunde 125000 Tabletten gefertigt werden. Für eine In-Prozesskontrolle wurden während der Herstellung in einem Zeitintervall von etwa zehn Minuten die Massen von zehn Tabletten bestimmt und es wurde der Mittelwert berechnet. Abbildung 36 zeigt die Veränderung der Tablettenmassenmittelwerte von 83 Stichproben während der Herstellung.

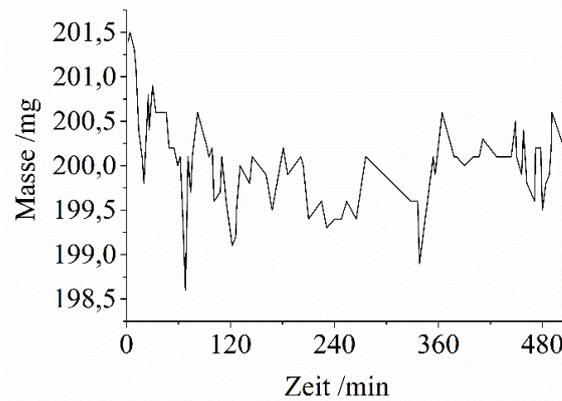


Abbildung 36: Änderung der Tablettenkernmassen während der kontinuierlichen Herstellung, Mittelwerte von $n = 10$ Tabletten

Zu Beginn des Pressvorgangs wurden die Hauptkraft der Tablettenpresse mit 11 kN und die Unterstempelposition mit 7,2 mm festgesetzt. Innerhalb von zwei Stunden wurden diese Parameter auf 11,9 kN und 7,4 mm nachjustiert, um Tabletten mit der gewünschten Bruchfestigkeit größer als 80 N und einer mittleren Masse von 200,0 mg herstellen zu können. Auffallend ist ein abnehmender Verlauf der Tablettenmassen während der ersten zwei Stunden. Diese Entwicklung wird auf Temperaturänderungen der Maschinenbauteile zurückgeführt. Hierdurch war die Dosiergenauigkeit eingeschränkt. Durch eine Temperaturkompensation der Tablettenpresse könnte dem entgegengewirkt werden. Dies ist jedoch aufgrund der Maschinenbauweise nicht vorgesehen. Ferner ist es möglich, dass die Gleichförmigkeit der Tablettenmassen durch die hohe Rotorgeschwindigkeit (84 UpM) der Tablettenpresse beeinträchtigt ist. Ein weiterer möglicher Grund für die Abnahme der Massen ist die Entmischung der Formulierung aufgrund verschiedener Partikelgrößenverteilungen (PGV) der Materialien. Die Rezeptur setzte sich wie folgt zusammen (alle (w/w)): 49,5 % Lactose, 49,5 % MCC und 1,0 % Magnesiumstearat. Da der Magnesiumstearatanteil gering war, ist dessen PGV an dieser Stelle zu vernachlässigen. Die verwendete Lactose bestand aus agglomerierten Partikeln (Tablettose® 80), dessen PGV seitens des Herstellers zwischen 1 und 630 µm angegeben wird. Aufgrund ihrer Struktur weist Tablettose® 80 eine hohe Fließfähigkeit auf, wodurch sie besonders zur Direkttablettierung geeignet ist. Die mittlere Partikelgröße der MCC (Avicel® PH-102) beträgt etwa 100 µm. Die unterschiedlichen Tablettenkernmassen könnten auf Änderungen der Packungsdichte zurückgeführt werden, die aufgrund der unterschiedlichen Größen der Materialien auftreten kann. Hierdurch wären die Matrizen der Tablettenpresse ungleichmäßig befüllt. Zudem könnte es während der Herstellung aufgrund von Vibrationsbewegungen der Maschine zu Entmischungen kommen. Über den gesamten Tablettierzeitraum betrug die mittlere Tablettenmasse 200,03 mg ($\pm 0,51$ mg). Da diese akzeptabel war und in der vorliegenden Arbeit die Untersuchung des Beschichtungsprozesses im Vordergrund steht, wurden alle hergestellten Tabletten weiterverwendet.

Nach der Verpressung wurden die Tabletten direkt weiterverwendet. Die Tabletten wurden vollautomatisch zum KOCO 25 transportiert, worin sie beschichtet wurden. Ein gesamter

Beschichtungsversuch inklusive Be- und Entladung der Coatertrommel dauerte 36 min. Bei einer Beladungsmenge von 15 kg entspricht das der gewünschten Durchsatzrate von 25 kg/h. Dabei dauerte der Beladungsvorgang 1,5 min, die Aufwärmphase 2 min und die Sprühzeit 28 min. Um die hohe Durchsatzrate über den gesamten Prozesszeitraum von 8,5 h umsetzen zu können, wurde auf die Abkühlphase verzichtet. Die abschließende Entladung der beschichteten Tabletten, die 4,5 min dauerte, wurde manuell durchgeführt. Zwischen den Versuchen wurde die Fronttür des Coaters nicht geöffnet, um nicht in den Prozess einzugreifen. Insgesamt wurden 180 kg Tablettenkerne beschichtet.

Während der Durchführung der zwölf Versuche wurde auf eine Zwischenreinigung des Coaters verzichtet. Nach Prozessende waren in der Trommel nur geringfügige Materialablagerungen zu sehen.

3.7.3 Datenaufbereitung

Die Datensätze O1 bis O12 wurden wie in Abschnitt 3.1.2.1 beschrieben aufbereitet. Bei der Ausreißeranalyse mittels DModX-Test und Hotellings T^2 -Test wurden keine echten Ausreißer identifiziert.

Für die Erstellung der Raman-Modelle wurde ein Wellenzahlenbereich zwischen 380 und 1650 cm^{-1} untersucht. Als Datenvorbehandlungsmethoden wurden die Standardisierung sowie die zweite Ableitung gewählt, da das hiernach erhaltene Modell die höchste Güte aufwies. Analog zu Versuch N wurde die PLSR als Datenauswertemethode gewählt.

Abbildung 37 a) zeigt die bei Versuch O1 aufgenommenen, standardisierten Spektren zu Prozessbeginn und -ende und Abbildung 37 b) die standardisierten und abgeleiteten Spektren.

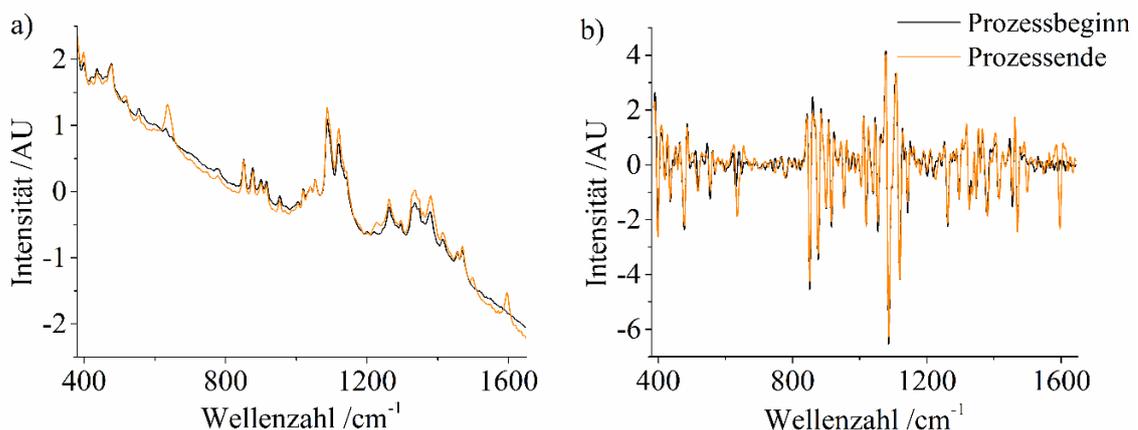


Abbildung 37: Standardisierte (a) bzw. standardisierte und abgeleitete Spektren (b) von O1 zu Prozessbeginn (schwarz) und -ende (orange)

Die Abbildungen zeigen die Spektren im ausgewählten Wellenzahlenbereich zwischen 380 und 1650 cm^{-1} . Die darüber- und darunterliegenden Wellenzahlenbereiche wurden ausgeschlossen, da sie vor allem Rauschen enthielten. Die Diskussion der Peaks, die durch den Auftrag der Überzugszubereitung entstehen, erfolgte im Abschnitt 3.6.2.1, weshalb im Folgenden darauf verzichtet wird.

In den standardisierten Spektren (Abbildung 37 a) sind die Änderungen der Peaks bei 640 und 1596 cm^{-1} besonders deutlich erkennbar. Das Ableiten von Spektren erhöht die spektrale Auflösung. Positionen der Raman-Banden können leichter lokalisiert werden, da Peakmaxima und Peakminima in den abgeleiteten Spektren leichter erkannt werden können. Dies wird in Abbildung 37 b) deutlich. Die Peaks bei 1378 und 1385 cm^{-1} sind im Vergleich zu Abbildung 37 a) deutlicher erkennbar, wenn die Spektren zusätzlich zur Standardisierung abgeleitet worden sind.

3.7.4 Kalibrierung und Validierung

Datensatz O1 wurde zur Erstellung des PLSR-Kalibrier- und Validiermodells verwendet. Tabelle 17 zeigt die Gütemaße der Modelle.

Tabelle 17: Gütemaße des PLSR Kalibrier- und Validiermodells für O1

Datensatz	Methode	R ²	Q ²	RMSEC /%	RMSECV /%
O1	PLSR (2 LV)	0,9982	0,9977	2,50	2,92

Für das Kalibriermodell wurden 2 LV verwendet. Damit konnten 99,82% der in den Daten enthaltenen Varianz erklärt werden. Beide RMSE-Werte waren kleiner als 3,0 %. Auch das Vorhersagemaß war hoch ($Q^2 = 0,9977$).

3.7.5 Vorhersage

Das mit dem Datensatz O1 entwickelte Kalibriermodell wurde zur Vorhersage der bei den Datensätze O2 bis O12 versprühten Massen der Überzugszubereitung verwendet. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 18.

Tabelle 18: Gütemaße der Vorhersage für O2 bis O12

Datensatz	Methode	RMSEP /%	Δ_{Ende} /%
O2	PLSR (2 LV)	3,00	-5,10
O3		3,72	-4,56
O4		3,48	-6,96
O5		2,98	-5,39
O6		2,90	-2,90
O7		2,89	-1,30
O8		3,30	-4,36
O9		3,32	-3,87
O10		3,85	-8,74
O11		4,39	-7,33
O12		3,89	-8,29

Die RMSEP-Werte der vorhergesagten Datensätze waren alle kleiner als 4,5 %. Auffallend ist, dass alle Δ_{Ende} -Werte negativ sind und die Prozessendpunkte unterschätzt werden. Da keine Signalsättigung der Spektren beobachtet werden konnte, wird jedoch vermutet, dass es sich nicht um einen systematischen Fehler handelt. Aufgrund der geringen Sprühzeit von 28 min ist die Anzahl der im Modell enthaltenen Raman-Spektren klein, sodass die Fehleranfälligkeit erhöht ist.

Um zu überprüfen, ob die Modelle auch zur Prozessüberwachung im KOCO 25 verwendet werden können, wurden die vorhergesagten Massen der Suspension gegen die versprühten Massen aufgetragen (Abbildung 38).

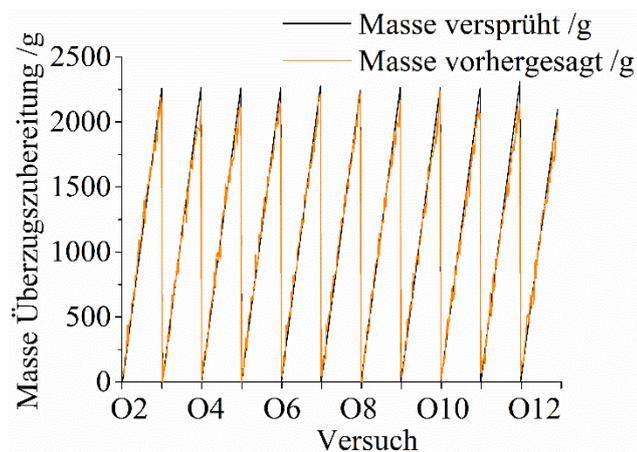


Abbildung 38: Vorhergesagte Massen der Suspension gegen die versprühten Massen für O1 (Kalibrierung, schwarz) und O2 bis O12 (vorhergesagt, orange)

Die Aufnahmedauer der Raman-Sonde war aufgrund einer Geräteeinstellung auf 8 h begrenzt. Nach dieser Zeit hat sich der Raman-Computer ausgeschaltet. Aus diesem Grund wurden die Spektren der letzten zwei Prozessminuten von Versuch O12 nicht gemessen.

Die Abbildung zeigt, dass eine Prozessüberwachung möglich ist, auch wenn die Sprühzeit dieser Versuche kurz war. Da die Sprühdauer der Versuche 80 s betrug, sind die geringfügigen Abweichungen der vorhergesagten Massen (O2 bis O12) von der versprühten Masse (O1) akzeptabel. Da keine Prozessstörungen aufgetreten sind, sind keine Abweichungen erkennbar.

Über den Einsatz der Raman-Spektroskopie in kontinuierliche Fertigungslinien sind in der Literatur nur wenige Stellen zu finden. Diese Methode wurde von Fonteyne et al. [149] at-line bei einem Doppelschnecken-Extrusionsprozess eingesetzt, bei dem Theophyllin als Wirkstoff eingesetzt wurde. Mittels Raman-Spektroskopie konnten unterschiedliche Theophyllin Modifikationen unterschieden werden. In zwei weiteren Publikationen [150, 151] setzten Fonteyne et al. die Raman-Spektroskopie at-line bzw. in-line ein, um die Modifikationsänderung von Theophyllin bei einem kontinuierlichen Trocknungsprozess zu detektieren. Hierbei wandelte sich Theophyllin Monohydrat temperaturabhängig zu Theophyllin Anhydrat um. Nagy et al. [152] stellten 2017 kontinuierlich Koffein-Tabletten her. Der Mischprozess der Ausgangsmaterialien in einem Doppelschneckenextruder sowie

die anschließende Direkttablettierung wurden mittels Raman-Spektroskopie überwacht. Die gemessenen Spektren konnten zur Regelung der Prozesse eingesetzt werden. Über den Einsatz der Raman-Spektroskopie bei einem Beschichtungsprozess am Ende einer kontinuierlichen Fertigungslinie sind von anderen Autoren keine Literaturstellen bekannt. Da es jedoch nicht möglich ist, mittels in-line Raman-Spektroskopie einzelne hellere Tabletten zu detektieren, wurde eine bildanalytische 100 %-Endkontrolle durchgeführt.

3.7.6 Bildanalytische 100 %-Endkontrolle

Im Folgenden soll für die Versuche O1 bis O12 die *inter-tablet CU* bestimmt werden, was der Variabilität innerhalb einer Charge entspricht. Da bei allen Versuchen die gleichen Coatingprozessparameter verwendet wurden, kann auch die Variabilität zwischen den Chargen verglichen werden.

Bei den Versuchen O1 bis O12 wurden insgesamt 180 kg Tablettenkerne beschichtet, was einer Anzahl von etwa 900000 Tabletten entspricht. Aufgrund der großen Tablettenanzahl ist eine Farbwertbestimmung eines repräsentativen Stichprobenumfangs mit der Scannermethode zu zeitaufwendig, sodass mit einer alternativen Methode eine 100 %-Kontrolle durchgeführt wurde. Da die gemessenen Werte mit zunehmendem Stichprobenumfang näher an den wahren Werten sind, ist eine 100 %-Kontrolle grundsätzlich erstrebenswert. Eine 100 %-Kontrolle ermöglicht weiterhin eine bessere Beurteilung von Ausreißern, da die Versuche O1 bis O12 bei den in Abschnitt 3.6 ermittelten optimalen Einstellungen durchgeführt wurden und es nur wenige Ausreißer gibt.

Die beschichteten Tabletten wurde mit der *SPINE* Maschine untersucht, die eine schnelle optische Endkontrolle fester Arzneiformen ermöglicht. Mit den darin eingebauten Kameras wurden die Oberflächen jeder einzelnen Tablette von sechs Seiten vermessen und die Farbwerte des L^*a^*b -Farbraums berechnet. Dieser Farbraum stellt ein Koordinatensystem dar, worin jede Farbe durch eine Position beschrieben werden kann. Der L-Wert beschreibt die Helligkeit der Tabletten. Mit der a-Achse werden die Farben Rot und Grün unterschieden und mit der b-Achse Blau und Gelb.

Um die Farbvariabilität der Tabletten als Surrogatparameter für die Coating Variabilität zu untersuchen, wurden die L-, a- und b-Werte der Tabletten der verschiedenen Versuche verglichen. Abbildung 39 zeigt die Box-Whisker-Plots der L-, a- und b-Werte der Versuche O1 bis O12 ohne (links) und mit Ausreißern (rechts). Der Box-Whisker-Plot zeigt den Median (horizontale Linie im Rechteck) den Daten, das erste und dritte Quartil (Rechteck bzw. *box*) davon sowie die Extremwerte, eingegrenzt durch die kurzen horizontalen Linien (*whisker*) außerhalb des Rechtecks.

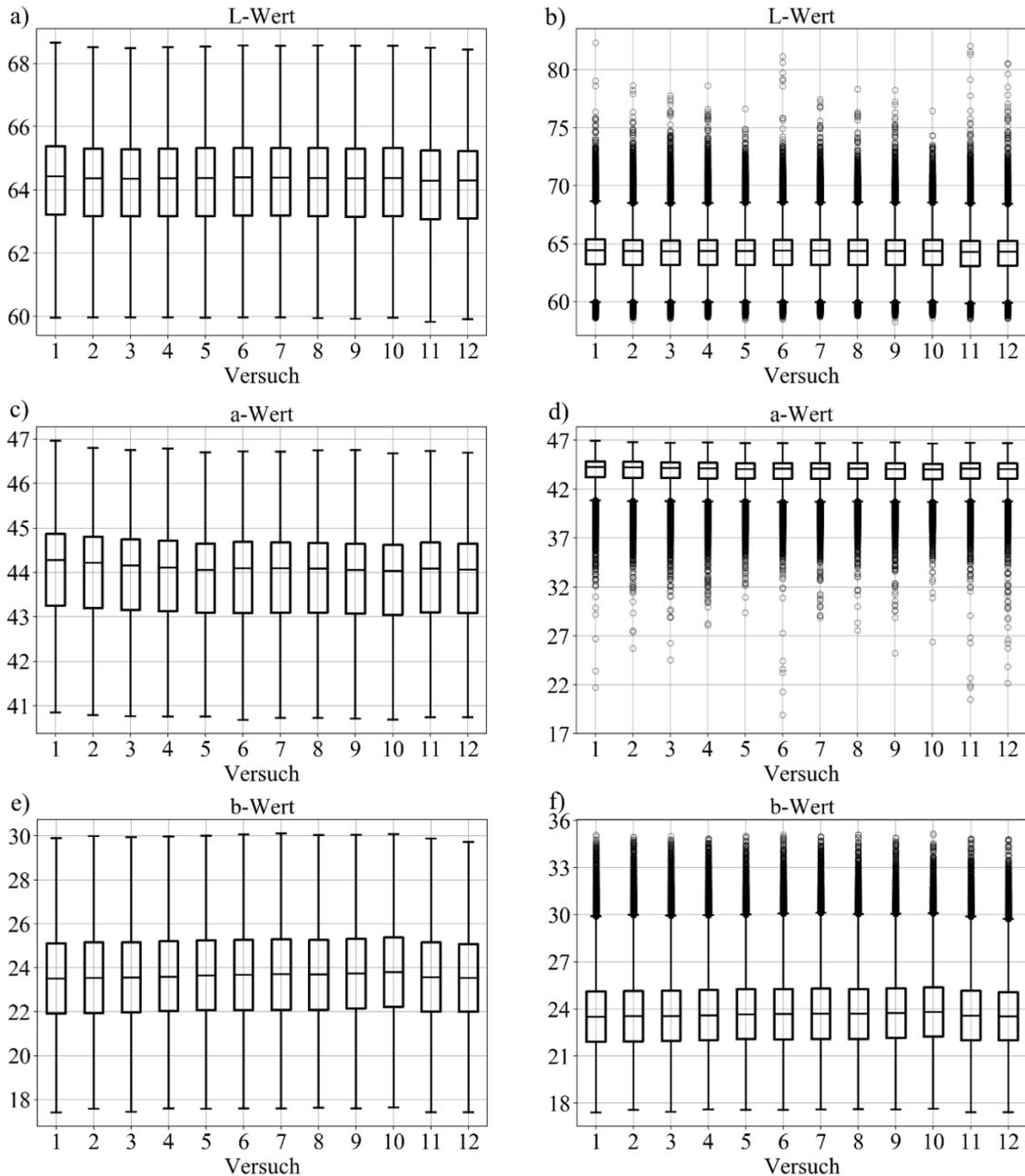


Abbildung 39: Box-Whisker-Plots der L- (a, b), a- (c, d) und b-Werte (e, f) der Versuche O1 bis O12 ohne (links) und mit Ausreißern (rechts)

Zunächst wurde die Variabilität zwischen den Versuchen O1 bis O12 untersucht. Dazu wurde ein Vergleich der Mediane der Farbwerte durchgeführt. Die Mediane der L-Werte nahmen Werte zwischen 64,29 und 64,43 an, die der a-Werte lagen zwischen 44,03 und 44,28 und die der b-Werte zwischen 23,51 und 23,80. Diese Differenzen sind klein. Aufgrund der ähnlichen minimalen und maximalen L^*a^*b -Werte werden die mittleren Farben der Tabletten aller Versuche als gleich beurteilt. Für eine numerische Beurteilung der Farbdifferenzen wird in Anlehnung an die Literatur ΔE^* , der euklidische Abstand der Farbwerte, verwendet. Hiermit wird die Wurzel der Summe der quadrierten Differenzen der Farbwerte bezeichnet. Ist der ΔE^* -Wert zwischen zwei Objekten kleiner als ein Grenzwert, kann das menschliche Auge keinen Farbunterschied wahrnehmen. Der ΔE^* -Wert variiert in

Literaturangaben zwischen 2 und 2,9 [30, 153, 154], wobei ein Maximalwert größer als 2,3 nur selten beschrieben wird.

Für die Berechnung von ΔE^* wurden hier die minimalen und maximalen Mediane gewählt, um die maximal mögliche Differenz zwischen allen Chargen zu berechnen und es wurde ein $\Delta E^* = 0,41$ erhalten. Hieraus wird gefolgert, dass die mittlere Farbe der Tabletten zwischen den Versuchen gleich war und das menschliche Auge keine Farbunterschiede erkennen kann.

Um die Variabilität der Farbwerte zwischen den Versuchen zu untersuchen, wurden die IQB der L-, a- und b-Werte verglichen. Im Folgenden werden die größten und kleinsten der zwölf berechneten IQB angegeben. Für L war die IQB zwischen 2,13 und 2,17, für a zwischen 1,56 und 1,61 und für b zwischen 3,09 und 3,22. Diese Unterschiede werden als klein eingestuft. Da auch zwischen den Box-Whisker-Plots nur geringfügige Unterschiede gesehen werden können, wird davon ausgegangen, dass die Farbunterschiede der beschichteten Tabletten zwischen den Chargen klein waren. Somit kann zwischen fortschreitender Prozesszeit und unterschiedlichen Coating Variabilitäten kein Zusammenhang festgestellt werden.

Dahingegen wurden innerhalb der Chargen zwischen den Tabletten optisch Farbunterschiede festgestellt. Dies wird durch die in Abbildung 39 a), c) und e) gezeigten Spannweiten der Farbwerte bestätigt, die alle größer als 2,3 sind. Die in Abbildung 39 b), d) und f) gezeigten Ausreißer bestätigen, dass die Farbwerte stark variierten.

Die Betrachtung der Ausreißer in Abbildung 39 b), d) und e) zeigt, dass deren Verteilung zwischen den Versuchen ähnlich ist. Die dargestellten Ausreißer sind bei der Festlegung willkürlicher Schwellenwerte identifiziert worden und sind nicht als absolut zu verstehen. Vielmehr wurden die L^*a^*b -Werte mit der in der Literatur [153] verwendeten Standardmethode präsentiert, um eine Unterscheidung der Tabletten durchführen zu können. Aus diesem Grund ist eine tiefere Interpretation der Ausreißer nicht möglich. Dennoch helfen die Darstellungen, da daraus Informationen über die Stabilität bzw. Variabilität der Prozesse abgeleitet werden können.

Die einzelnen helleren Tabletten könnten aufgrund von Mischproblemen während des Sprühvorgangs verursacht sein. Außerdem ist es möglich, dass durch die Bewegung des Tablettenbetts einzelne Tabletten auf den Sprüharm gelangt sind, dort liegen geblieben sind und nicht weiter beschichtet wurden. Um dennoch farbhomogene Tabletten zu erhalten, sollte unter Verwendung der hier eingestellten Coatingprozessparameter somit ein Massezuwachs größer als 3 % gewählt werden.

Mit Hilfe der in der *SPINE* Maschine verwendeten Software können Tabletten identifiziert werden, dessen äußere Merkmale sich von den anderen Tabletten unterscheiden. Diese werden als fehlerhafte Tabletten erkannt, gezählt und können über ein eingebautes Sortiersystem automatisch aussortiert werden. Insgesamt gibt es 17 mögliche Oberflächenfehler, die erkannt werden können. Die Tabletten der Versuche O zeigten zwei Fehler auf: *color* (aus dem engl., bezeichnet eine inhomogene Farbverteilung auf der Tablettenoberfläche) und *edge bright spot* (aus dem engl., heller Fleck am Rand). Pro

Versuch waren etwa 0,3 % der Tabletten vom Fehler *color* betroffen und etwa 0,05 % von *edge bright spot*. Beide Fehler wurden ausschließlich von Kamera 1 oder 2 detektiert, mit denen die Tablettenkalotten vermessen wurden (6.3.7).

Die helleren Tabletten, die sich von den anderen unterschieden, wiesen den Fehler *color* auf. Abbildung 40 zeigt exemplarisch von der SPINE Maschine aussortierte Tabletten aus Versuch O1, dessen Farben unterschiedlich sind.



Abbildung 40: Bei der Vermessung mit der SPINE Maschine aussortierte Tabletten aus Versuch O1, die farbliche Unterschiede aufweisen

Mögliche Ursachen für die Entstehung der farblichen Unterschiede wurden bereits diskutiert und sind z. B. auf mögliche Mischprobleme zurückgeführt worden. Abbildung 41 zeigt exemplarisch vier aussortierte Tabletten aus Versuch O1, dessen Kanten beschädigt sind.



Abbildung 41: Bei der Vermessung mit der SPINE Maschine aussortierte Tabletten aus Versuch O1 mit beschädigten Kanten

Durch lokale Beschädigungen des farbigen Überzugs ist der weiße Tablettenkern erkennbar. Obwohl nur etwa 0,05 % aller beschichteten Tabletten eines Versuchs diesen Defekt aufweisen, ist es wichtig, alle beschädigten Tabletten zu identifizieren und auszusortieren. Aufgrund der Farbinhomogenität kann die Compliance seitens der Patienten erniedrigt sein, was die Therapiesicherheit gefährden kann. Eine Identifikation solcher Tabletten ist nur mit einer optischen 100 %-Kontrolle möglich. Um eine mögliche Ursache für die Entstehung der *edge bright spot*-Beschädigung, zu finden, wurde eine der Tabletten von nahem betrachtet (Abbildung 42).

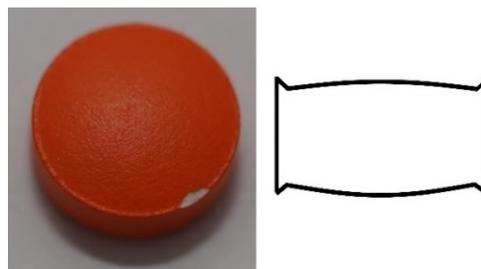


Abbildung 42: Nahaufnahme einer beschichteten Tablette mit *edge bright spot*-Beschädigung (links) und Schemazeichnung der Tablette von der Seite

In der Nahaufnahme ist zu sehen, dass die Beschichtung an einer Stelle abgebrochen ist, an der die Tablettenkante hervorsteht. Die Schemazeichnung zeigt die beschichtete Tablette von der Seite und verdeutlicht, dass die hervorstehende Tablettenkante sowohl auf der Ober- als auch auf der Unterseite der Tablette zu beobachten ist. Sie konnte bereits bei den nicht beschichteten Tablettenkernen gesehen werden und wird auf eine mögliche Abnutzung der Tablettenstempel zurückgeführt. Durch das Auftragen des Überzugs sind diese Stellen ausgeprägter, stehen hervor und brechen bei mechanischer Belastung leichter ab. Um dem entgegenzuwirken, müssten die Tablettenstempel ausgewechselt werden. Sollte dies nicht möglich sein, könnten diese Stellen zum Teil in der Coatertrommel vermindert werden. Dazu müssten die Tabletten bei einer niedrigen Umdrehungsgeschwindigkeit, z. B. 2 UpM, bewegt werden. Die aufgrund des bewegten Tablettenbetts mechanisch belasteten, hervorstehenden Tablettenkanten könnten dabei bereits vor dem Beschichtungsprozess abbrechen. Die mechanische Belastung könnte jedoch besonders bei Tabletten mit niedriger Bruchfestigkeit zu einem Bruch der Tabletten führen, sodass der Prozess beendet werden müsste und eine Beschichtung nicht möglich wäre. Deshalb ist ein Austausch der Tablettenstempel zu bevorzugen.

Eine gemäß FDA-Definition kontinuierliche [4] Beschichtung der Tabletten war im KOCO 25 aufgrund der Bauweise nicht möglich.

Dahingegen beschichteten Cunningham et al. [30] in einem O'Hara Coater (Modell HVCC-3015) Tabletten mit einer orangefarbenen Suspension mit einer Durchsatzrate von 1300 kg/h. Bei diesem Coater beträgt das Verhältnis zwischen Trommellänge und -durchmesser 6:1, wohingegen das Verhältnis beim KOCO 25 2:1 ist. Die 4,57 m lange Trommel wurde kontinuierlich beladen und transportierte die Tabletten zum Auslass, während sie mit 28 Sprühdüsen besprüht wurden. Am Ende erfolgte die Entladung ebenfalls kontinuierlich. Wie auch bei den beschichteten Tabletten der Versuche O sollte bei Cunningham et al. ein Massezuwachs von 3 % erreicht werden. Zur Farbbestimmung wurde während der Tablettenentladung in einem Zeitintervall von zehn Minuten am Auslass des Coaters eine nicht definierte Anzahl von Proben entnommen. Die Farbanalyse wurde mit einem Kolorimeter durchgeführt. Anschließend wurden die gemessenen Farbwerte mit Referenzwerten verglichen und die ΔE^* -Werte berechnet. Die Standardabweichungen der ΔE^* -Werte der einzelnen Tabletten des jeweiligen Zeitintervalls wurden als Surrogatparameter für die Coating Uniformity ausgewertet. Abweichungen kleiner als zwei Einheiten wurden optisch als Farbgleich eingeordnet. Zwischen den Tabletten konnten keine Farbunterschiede festgestellt werden, da alle ΔE^* -Werte kleiner als 2 waren. Im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit wurde jedoch keine Ausreißeranalyse durchgeführt.

Crönlein et al. führten semi-kontinuierlich in einem Driacanti-T-Coater vier Tabletten-Beschichtungsversuche mit Durchsätzen zwischen 110 und 180 kg/h durch. Das Verhältnis zwischen Trommellänge und -durchmesser beträgt bei dem verwendeten Coater 1,5:1. Die Trommel dieses Coaters setzt sich aus 7 Unterkammern zusammen, die durch pneumatisch kontrollierte Zwischenklappen getrennt sind. Jede Unterkammer verfügt über eine eigene Sprühdüse. Die Tabletten wurden zunächst in einer separaten Vorrichtung aufgewärmt und in die erste Unterkammer gegeben und beschichtet. Nach Erreichen von 1/7 des gewünschten Massenzuwachses wurden die Tabletten durch Öffnen der

Zwischenklappen in die zweite Kammer befördert und dort weiter besprüht. Die erste Kammer wurde dabei neu befüllt und der Sprühvorgang gestartet. Beim Passieren der verschiedenen Kammern wurden die Tabletten zu je 1/7 Massezuwachs beschichtet, bis am Coaterauslass ein Massezuwachs von 3 % erreicht war. Bei den vier Versuchen variierten die Feststoffmengen einer gelbfarbenen Überzugszubereitung zwischen 20, 25, 30 und 35 % und jede Kammer war mit 18 kg Tabletten befüllt. In jeder Kammer waren jeweils 50 individuell markierte Tabletten enthalten, die vor- und nach der Beschichtung in einem Trockenschrank bis zum Erreichen der Massekonstanz getrocknet und gewogen wurden. Jeder Versuch wurde angehalten, nachdem jede Kammer befüllt war und die darin enthaltenen Tabletten beschichtet waren, um die Unterschiede zwischen den Tabletten der verschiedenen Kammern zu ermitteln. Die Coating Variabilitäten der Massen der fertig beschichteten Tabletten lagen zwischen 14,1 und 17,2 %, was als hoch einzustufen ist. Für die Farbanalyse wurden aus jeder Unterkammer jeweils 20 Tabletten entnommen. Bei einer spektrophotometrischen Untersuchung wurden die ΔE^* -Werte zwischen den Tabletten und einer Referenz bestimmt. War die Farbdifferenz kleiner als drei ΔE^* -Werte, wurden die Farben als gleich eingeordnet. Dies traf abhängig von der Feststoffmenge der Suspension bei einem Massezuwachs zwischen 2,2 und 2,5 % beim Erreichen der fünften Unterkammer zu. Da ein ΔE^* -Wert von 3 jedoch größer ist als die in der Literatur angegebenen Schwellenwerte, sind visuell erkennbare Farbunterschiede zu erwarten. Da auch Crönlein et al. keine Ausreißeranalyse durchgeführt haben, kann zu den farblichen Unterschieden keine weitere Aussage gemacht werden.

Die für die Versuche O bei der 100 %-Kontrolle ermittelten Ergebnisse haben gezeigt, dass unter den beschichteten Tabletten vereinzelte beschädigte enthalten sein können, die identifiziert und ausgeschlossen werden müssen. Sollten die beschichteten Tabletten bei Cunningham et al. und Crönlein et al. trotz der fehlenden Ausreißeranalyse Farbhomogenität aufweisen, ist eine zusätzliche 100 %-Endkontrolle somit dennoch empfehlenswert.

3.7.7 Zusammenfassung

Es wurde gezeigt, dass es möglich ist, über einen Zeitraum von mindestens 8 Stunden mittels Direkttablettierung kontinuierlich Tabletten herzustellen. Die Tabletten wurden anschließend in zwölf Versuchen ohne eine Zwischenreinigung beschichtet, während eine Raman-Sonde als in-line PAT-Werkzeug verwendet wurde. Die PLSR-Analyse der Spektren zeigte, dass eine Prozessüberwachung und eine Vorhersage der Prozessendpunkte möglich waren. Da einzelne heller beschichtete Tabletten mit der Raman-Sonde nicht identifiziert werden können, wurde eine optische 100 %-Kontrolle der Tabletten durchgeführt. Die Auswertung der L^*a^*b -Farbwerte und der Vergleich von Ausreißern zeigten, dass der Prozess stabil war und eine kleine Variabilität aufwies. Die optische Endkontrolle aller beschichteten Tabletten ermöglichte es, vereinzelte beschädigte Tabletten zu identifizieren und auszusortieren.

4 Zusammenfassung

Zum heutigen Stand gibt es seitens der pharmazeutischen Industrie das Bestreben, die Produktionswege fester, oraler Arzneiformen vom traditionellen Chargenbetrieb auf kontinuierliche Produktion umzustellen. Durch den Einsatz von PAT-Werkzeugen ist es möglich, bei Fertigungsprozessen eine Verbesserung der Produktqualität zu erreichen. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die in-line Raman-Spektroskopie bei verschiedenen Beschichtungsprozessen von Tabletten als PAT-Werkzeug eingesetzt. Hierdurch konnten unter anderem die Prozesse verfolgt und die Prozessendpunkte erkannt werden. Zur Auswertung der gemessenen Spektren wurde die Eignung unterschiedlicher Datenanalysemethoden überprüft. Die während der Beschichtungsprozesse auftretenden Intensitätsänderungen der Spektren wurden zur Erstellung von Vorhersagemodellen verwendet. Als Datenanalysemethoden wurden neben der weniger bekannten Methode SBC die bekannteren Methoden PLSR, MCR sowie UVDA durchgeführt und verglichen.

In ersten Versuchen wurde die Eignung der SBC-Methode im Vergleich zur PLSR für die Auswertung in-line erhobener Raman-Spektren untersucht. Wirkstofffreie und koffeinhaltige Tablettenkerne wurden im Labormaßstab mit Überzügen versehen, die das Weißpigment TiO_2 enthielten. TiO_2 verursacht die Bildung intensiv ausgeprägter Raman-Peaks. Die Auswertung der Faktorladungen der Modelle zeigte, dass vor allem TiO_2 zu den in den Modellen enthaltenen Informationen beitrug. Die Ergebnisse der mittels SBC-Methode erstellten Modelle waren mit denen der PLSR und der UVDA vergleichbar. Die in der Literatur angegebene Durchführung des SBC-Kalibrierschrittes musste dazu jedoch optimiert werden. Für diese Daten war es mit allen Methoden möglich, die Prozesse zu verfolgen und deren Endpunkte zu bestimmen.

Um zu überprüfen, ob für die Erstellung von Modellen aus Raman-Spektren der Zusatz von TiO_2 vorteilhaft ist, wurden zwei unterschiedliche wirkstoffhaltige Tablettenkerne mit klaren, pigmentfreien Überzügen beschichtet. Die Überzugsformulierung war nicht Raman-aktiv, sodass die Modelle vor allem die Informationen der abnehmenden Tablettenkernsignale enthielten. Die Änderungen der spektralen Intensitäten von Paracetamol-Tabletten waren für eine Modellerstellung nicht ausreichend. Dahingegen war für die Beschichtungsprozesse von ibuprofenhaltigen Tabletten eingeschränkt eine Modellierung möglich. Das Modell mit der höchsten Güte wurde mittels PLSR-Analyse erhalten. Mittels UVDA konnte zwar ein Kalibriermodell erstellt werden, jedoch war die Vorhersage unzureichend. Die SBC-Methode hingegen war zur Auswertung dieser Daten gänzlich ungeeignet.

Da festgestellt wurde, dass die Verwendung von TiO_2 die Modellbildung erleichtert, wurde in einem weiteren Schritt der Einfluss unterschiedlicher TiO_2 -Anteile auf die Modelle untersucht. Dazu wurden die gleichen paracetamolhaltigen Kerne, für die eine Modellerstellung ohne TiO_2 nicht möglich war, mit Überzugszubereitungen beschichtet, die das Pigment in verschiedenen Anteilen enthielten. Die Ergebnisse zeigten, dass ein auf die Feststoffmenge bezogener TiO_2 -Anteil von 7 % ausreichend war, um Kalibrier- und

Vorhersagemodelle hoher Güte zu bilden. Hierfür konnte neben der PLSR und UVDA auch die SBC verwendet werden, die jedoch zu größeren Vorhersageabweichungen führte. Mit den entwickelten Modellen konnten die Prozessendpunkte vorhergesagt werden. Alle Modelle waren zudem für eine Prozessverfolgung geeignet.

Da viele Überzugsformulierungen farbig sind und unter anderem zur eindeutigen Identifikation der Arzneiform eingesetzt werden, haben sie eine besondere Bedeutung. Aus der Literatur ist jedoch bekannt, dass farbige Formulierungen Fluoreszenzaktivität aufweisen können, was zu Störungen von Raman-Messungen führen kann. Um die Grenzen der verwendeten Methoden zu testen, wurden im Rahmen dieser Arbeit erstmals systematische Untersuchungen zu Beschichtungsversuchen durchgeführt, bei denen eine Raman-Sonde in-line implementiert war und Tabletten mit farbigen Überzügen versehen wurden. Sechs farbige Formulierungen wurden zur Beschichtung wirkstofffreier Tablettenkerne ausgewählt. Diese enthielten neben Pigmenten zum Teil Farbstoffe. Die Intensitäten der Spektren änderten sich während der Beschichtung zum Teil nur geringfügig. Überraschenderweise konnten dennoch erfolgreich Modelle gebildet werden, die zur Prozessverfolgung sowie zur Vorhersage der Prozessendpunkte eingesetzt werden konnten. Dazu mussten abhängig von der verwendeten Formulierung unterschiedliche zu untersuchende Wellenzahlenbereiche gefunden werden. Jedoch waren nicht alle verwendeten Methoden (SBC, PLSR, MCR und UVDA) zur Datenauswertung geeignet. Am wenigsten war die SBC geeignet, da hiermit für die meisten Versuche weder eine Prozessüberwachung noch eine Endpunktbestimmung möglich war. Die PLSR- sowie univariate Analyse der Daten führten zu den Modellen höchster Güte. Die MCR war nur zum Teil für die Modellierung der Daten geeignet.

Um ein mögliches alternatives und wirtschaftlicheres PAT-Werkzeug zur Raman-Spektroskopie zu untersuchen, wurden mit einer UV-Vis-Sonde off-line Spektren der farbig beschichteten Tabletten aufgenommen. Eine Hauptkomponentenanalyse der Spektren im sichtbaren Bereich zeigte, dass es möglich war, die unterschiedlichen Farbintensitäten der Tabletten bis zum Eintreten der Farbsättigung nach 30 min Beschichtungszeit voneinander zu unterscheiden. Somit ist diese Methode für in-line Messungen vielversprechend.

Das bei den im Labormaßstab durchgeführten Versuchen gewonnene Wissen wurde schließlich auf Beschichtungsversuche in einem Coater am Ende einer kontinuierlichen Linie, den KOCO 25, übertragen. Um systematisch optimale Coatingprozessparameter zu finden, wurde eine statistische Versuchsplanung durchgeführt. Wirkstofffreie Tablettenkerne wurden mit einer farbigen, fluoreszierenden Überzugszubereitung beschichtet. Variiert wurden die Beladung und die Umdrehungsgeschwindigkeit der Trommel sowie die Sprühdrate der Suspension. Die Auswertung der in-line erhobenen Raman-Spektren mittels PLSR und UVDA zeigte, dass die Güte der PLSR-Modelle höher war. Die beschichteten Tabletten wurden zudem bildanalytisch untersucht, um die Gleichmäßigkeit des Filmauftrages zu untersuchen. Gleichmäßig beschichtete Tabletten wurden bei niedrigen Sprühdichten und hohen Umdrehungsgeschwindigkeiten der Trommel erhalten. Interessanterweise hatte die Beladung in dem untersuchten Bereich zwischen 9

und 15 kg keinen signifikanten Einfluss auf die Variationskoeffizienten der Farbwerte. Mit den optimierten Prozessparametern konnte eine Durchsatzrate von 25 kg/h erzielt werden.

Des Weiteren wurden mittels Direkttablettierung 8,5 Stunden kontinuierlich wirkstofffreie Tabletten hergestellt und unter Verwendung der ermittelten optimierten Prozessparameter mit einer farbigen, fluoreszierenden Suspension beschichtet. Die Daten des ersten Versuchsdurchlaufs verwendend wurde ein PLSR-Kalibriermodell erstellt, mit dem eine Prozessüberwachung sowie die Vorhersage der restlichen Versuche möglich waren. Erstmals wurde bildanalytisch eine 100 %-Endkontrolle der kontinuierlich gefertigten und anschließend beschichteten Tabletten durchgeführt. Hierbei konnten einzelne hellere Tabletten sowie beschädigte Tabletten identifiziert und ausgeschlossen werden, sodass eine hohe Produktqualität der verbleibenden Tabletten gewährleistet ist.

Zusammenfassend haben die Ergebnisse dieser Arbeit gezeigt, dass für die meisten Materialien die PLSR und UVDA als Datenanalysemethoden ausreichend sind. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die in-line Raman-Spektroskopie als PAT-Werkzeug auch bei Verwendung farbiger, fluoreszierender Überzüge geeignet ist und sowohl bei einem Coater im Labormaßstab sowie einem Coater am Ende der kontinuierlichen Fertigungslinie eingesetzt werden kann, was zu einer Verbesserung der Produktqualität führt.

5 Summary

Currently, the pharmaceutical industry is aiming to change the production of solid, oral dosage forms from traditional batch to continuous manufacturing. Using PAT-tools, it is possible to achieve increased product quality during production processes. In this work, in-line Raman spectroscopy was used as PAT-tool for various tablet coating processes. Hereby, inter alia, process monitoring and process endpoint detection were possible. For the analysis of measured Raman spectra suitability of different data analysis methods was tested. The changes of spectral intensities, occurring during the coating processes, were used to build prediction models. As data analysis methods, less well known method SBC was performed and compared to better known methods PLSR, MCR and UVDA.

First, suitability of SBC method for analysis of in-line measured Raman spectra was tested and compared to PLSR. Drug-free tablet cores as well as tablet cores with caffeine were coated in lab scale using formulations comprising the white pigment TiO_2 , which causes intense Raman-peaks. Analysis of the factor loadings showed it was mainly TiO_2 contributing to the information included in the models. The results of the models, built using SBC, were comparable to the PLSR and UVDA ones. However, the SBC calibration step described in literature needed to be optimized. For these data, all methods were suitable for process monitoring as well as endpoint determination.

In order to investigate, if TiO_2 is necessary for model building using Raman spectra, two different tablet cores, both comprising active pharmaceutical ingredients, were coated with a clear, pigment-free coat. The coat formulation was not Raman-active. Hence, the model comprised primarily information of the decreasing tablet cores signals. The spectral intensity changes of paracetamol cores were not sufficient to make model building possible. However, model building was possible for the coating processes of ibuprofen cores to a limited extent. The best performing model was obtained by PLSR. Calibration model building was also possible using UVDA. Nevertheless, the prediction was insufficient. In contrast, SBC-method was not suitable at all as an analysis method for these data.

Since results demonstrated that TiO_2 facilitated model building, the influence of different TiO_2 amounts on resulting models was tested in a next step. Therefore, the same paracetamol cores, for which modeling was not possible in absence of TiO_2 , were coated with formulations comprising different amounts of the pigment. 7 % TiO_2 , related to the total amount of solids, was enough to build high quality calibration and prediction models. Herefore, SBC could be used besides PLSR and UVDA, although prediction deviations were higher. Process endpoints could be predicted with developed models. Additionally, all models were suitable for process monitoring.

Coloured coat formulations are of special interest, as they are widely used and enhance identification of the dosage forms, inter alia. However, it is known from literature that coloured formulations can cause fluorescence and disturb Raman measurements. In order to test the limits of used methods in this work, systematic investigations were performed for

Summary

the first time for tablet coating processes using coloured coating formulations in presence of an in-line implemented Raman probe. Six coloured formulations were chosen for coating drug-free tablet cores, containing partly dyes besides pigments. During the coating, only slight intensity changes of the spectra were obtained. Surprisingly, it was still possible to build models successfully, which could be used for process monitoring as well as process endpoint determination. Therefore, depending on the formulation, wavenumber ranges had to be chosen for analysis. Nevertheless, not all of the used methods (SBC, PLSR, MCR and UVDA) were feasible for data analysis. Least suitable was SBC, as it was neither suitable for process monitoring nor for endpoint determination of most experiments. PLSR and univariate analyses led to highest quality models. MCR was only partly suitable for modeling of the data.

In order to examine a possible alternative and cheaper PAT-tool compared to Raman spectroscopy, spectra of coloured coated tablets were measured off-line using an UV-Vis probe. Principal component analysis of the spectra in visible range revealed that it was possible to distinguish the different colour intensities of the tablets until colours were saturated after 30 min coating time. Therefore, this tool proved to be promising for possible in-line measurements.

The knowledge obtained by the experiments in lab scale was transferred to coating experiments in a coater at the end of continuous manufacturing line, the KOCO 25. To find optimum coating process parameters systematically, statistical design of experiment was performed. Drug-free tablet cores were coated with a coloured, fluorescent coat formulation. Loading and rotation speed of the drum and the spray rate of the suspension were varied. PLSR and UVDA analysis of the in-line Raman spectra revealed, that the quality of PLSR models was higher. Furthermore, the coated tablets were analysed with image analysis to investigate the uniformity of the applied coat. Tablets with high coating uniformity were obtained using low spray rates and high rotation speeds of the drum. Interestingly, within the analysed range between 9 and 15 kg, the drum loading did not impact the variation coefficients of the colour values significantly. Using the optimised process parameters, a throughput rate of 25 kg/h could be achieved. Furthermore, drug-free tablets were produced continuously 8.5 hours via direct tableting. They were coated with a coloured, fluorescent suspension using the optimised process parameters. The data of the first run was used to build a PLSR calibration model, which could be used for process monitoring and prediction of the remaining trials. For the first time, a 100 % end control of continuously produced and subsequently coated tablets was performed using image analysis. Here, single brighter tablets as well as damaged ones could be identified and removed. Hence, a high product quality of the remaining tablets is ensured.

In summary, results of the present work showed that PLSR and UVDA are sufficient data analysis methods for most materials. Furthermore, it was shown that in-line Raman spectroscopy can be used as PAT-tool in presence of fluorescent coloured coatings for a lab scale coater as well as for a coater at the end of a continuous manufacturing line, which leads to increased product quality.

6 Experimenteller Teil

6.1 Materialien

6.1.1 Tablettenmaterialien

Die Zusammensetzungen der in der Arbeit verwendeten Tablettenkerne sind in Tabelle 19 aufgeführt und den Versuchen zugeordnet. Die Tablettenkerne der Versuche D wurden von der Firma BASF SE zur Verfügung gestellt und die quantitative Zusammensetzung wurde nicht bekannt (n. b.) gegeben. Diese wurden von der Firma L.B. Bohle Maschinen + Verfahren GmbH (Ennigerloh, Deutschland) bereitgestellt.

Tabelle 19: Zusammensetzungen der Tablettenkerne

Versuch	Anteil /%	Substanz (Handelsname)	Hersteller
A	63,2	Lactose	DMV International
	21,5	MCC (Avicel® PH-101)	FMC International
	6,2	Povidon (PVP K 25)	BASF SE
	4,2	Croscarmellose Natrium (AcDiSol®)	FMC International
	3,3	Saccharin Natrium	DKSH GmbH
	1,1	HPMC	Colorcon GmbH
	0,5	Magnesiumstearat	Peter Greven GmbH & Co. KG
B	15,15	Koffein	BASF SE
	72,43	Ludipress®	BASF SE
	12,12	MCC	FMC International
	0,3	Magnesiumstearat	Mallinckrodt
D	85,0	Ibuprofen	BASF SE
	n. b.	Stärke	n. b.
	n. b.	MCC	n. b.
	n. b.	Croscarmellose Natrium	n. b.
	n. b.	Siliziumdioxid	n. b.
	n. b.	Lactose	n. b.
C E F G	n. b.	Magnesiumstearat	n. b.
	33,3	Compap™	Mallinckrodt
	38,05	MCC (Avicel® PH-102)	FMC International
	15,0	Kopovidon (Kollidon® VA64)	BASF SE
	7,0	Lactose (Fast-Flo®)	Sheffield Bio-Science
	5,0	Croscarmellose Natrium (AcDiSol)	FMC International
H, I,	1,65	Magnesiumstearat	Peter Greven GmbH & Co. KG
	49,5	MCC (Avicel® PH-102)	FMC International

Materialien

Versuch	Anteil /%	Substanz (Handelsname)	Hersteller
J, K, L, M, N	49,5 1,0	Lactose-Monohydrat (Tablettose® 80) Magnesiumstearat	Meggle Peter Greven GmbH & Co. KG
O	49,5 49,5 1,0	MCC (Avicel® PH-102) Lactose-Monohydrat (Tablettose® 80) Magnesiumstearat	FMC International Meggle Peter Greven GmbH & Co. KG

Die Handelsnamen und Zusammensetzungen der Materialien, die aus verschiedenen Substanzen zusammengesetzt sind, waren (alphabetisch geordnet):

Compap™: 90,0 % (w/w) Paracetamol und 10,0 % (w/w) Stärke

Ludipress®: 93,0 % (w/w) Lactose, 3,5 % (w/w) Povidon und 3,5 % (Crospovidon)

Die Herstellung der Tabletten wird in Tablettenherstellung 6.2.1 beschrieben.

6.1.2 Tabletteneigenschaften

Vor der Bestimmung der Eigenschaften wurden die Tabletten in einem klimatisierten Raum bei 21°C und 45 % relativer Luftfeuchte mindestens 72 h gelagert. Um die in Tabelle 20 gezeigten Werte zu bestimmen, wurden folgende Geräte verwendet:

Analysenwaage (Sartorius CPA224s, Sartorius® AG, Göttingen, Deutschland), Bruchfestigkeitstester (Erweka® Typ TBH 210, Erweka® GmbH, Heusenstamm, Deutschland), Mikrometerschraube (Mitutoyo®, Neuss, Deutschland), Tablettentester (Smart Test 50, Sotax AG, Aesch, Schweiz).

Tabelle 20: Eigenschaften der Tabletten (n = mind. 20)

Versuch	Masse /mg	Bruchfestigkeit /N	Durchmesser /mm	Höhe /mm
A	202,48 ± 1,66	83,1 ± 7,25	8,06 ± 0,00	3,87 ± 0,02
B	328,90 ± 3,28	102,5 ± 9,61	9,09 ± 0,01	5,09 ± 0,02
D	209,70 ± 2,31	75,6 ± 8,00	8,25 ± 0,01	3,74 ± 0,01
C, E, F, G	199,09 ± 1,52	102,1 ± 7,19	8,03 ± 0,00	4,00 ± 0,01
H, I, J, K, L, M	201,50 ± 3,93	127,9 ± 17,99	8,03 ± 0,01	3,84 ± 0,03
N	202,40 ± 4,98	121,5 ± 13,21	8,01 ± 0,00	3,77 ± 0,04
O	200,03 ± 0,51	89,4 ± 14,22	8,05 ± 0,00	3,59 ± 0,01

6.1.3 Überzugsmaterialien

Die Zusammensetzungen der in der Arbeit verwendeten Überzugszubereitungen sind in Tabelle 21 aufgeführt und den Versuchen zugeordnet. Das entionisierte Wasser wurde der Hausleitung der Heinrich-Heine-Universität (HHU) entnommen.

Tabelle 21: Zusammensetzungen der Überzugsformulierungen

Versuch	Anteil /%	Substanz	Bezugsquelle
A	15,0	Kolliccoat® IR	BASF SE
	5,0	TiO ₂	Kronos® 1171
	80,0	Wasser, entionisiert	Hausleitung HHU
B	12,75	Kolliccoat® IR	BASF SE
	2,25	TiO ₂	Kronos® 1171
	85,0	Wasser, entionisiert	Hausleitung HHU
C	15,0	Kolliccoat® IR	BASF SE
	85,0	Wasser, entionisiert	Hausleitung HHU
D	20,0	Kolliccoat® IR	BASF SE
	80,0	Wasser, entionisiert	Hausleitung HHU
E	12,0	Kolliccoat® IR	BASF SE
	3,0	TiO ₂	Kronos® 1171
	85,0	Wasser, entionisiert	Hausleitung HHU
F	13,0	Kolliccoat® IR	BASF SE
	2,0	TiO ₂	Kronos® 1171
	85,0	Wasser, entionisiert	Hausleitung HHU
G	14,0	Kolliccoat® IR	BASF SE
	1,0	TiO ₂	Kronos® 1171
	85,0	Wasser, entionisiert	Hausleitung HHU
H	20,0	Aquarius™ Preferred HSP Pink	Ashland
	80,0	Wasser, entionisiert	Hausleitung HHU
I	20,0	Kolliccoat® IR Yellow	BASF SE
	80,0	Wasser, entionisiert	Hausleitung HHU
J	20,0	Kolliccoat® IR Red	BASF SE
	80,0	Wasser, entionisiert	Hausleitung HHU
K	15,0	Opadry® II Beige	Colorcon® GmbH
	85,0	Wasser, entionisiert	Hausleitung HHU
L	20,0	Opadry® II Green	Colorcon® GmbH
	80,0	Wasser, entionisiert	Hausleitung HHU
M	20,0	Opadry® QX Blue	Colorcon® GmbH
	80,0	Wasser, entionisiert	Hausleitung HHU
N	20,0	Kolliccoat® IR Sunset Yellow	BASF SE
	80,0	Wasser, entionisiert	Hausleitung HHU
O	17,0	Opadry® II Beige	Colorcon® GmbH
	83,0	Wasser, entionisiert	Hausleitung HHU

Herstellungsmethoden

Im Folgenden sind die Handelsnamen und Zusammensetzungen der Überzugsformulierungen, die aus verschiedenen Substanzen zusammengesetzt sind, alphabetisch angeordnet aufgeführt:

Aquarius™ Preferred HSP Pink: HPMC, Kopovidon, Polydextrose, PEG, TiO₂, mittelkettige Triglyceride, Eisenoxid gelb und rot

Kollicoat® IR: PVA-PEG Kopolymer

Kollicoat® IR Red: Kollicoat® IR, Kollidon® VA 64, TiO₂, Kaolin, Natriumlaurylsulfat und Eisenoxid rot

Kollicoat® IR Sunset Yellow: Kollicoat® IR, Kollidon® VA 64, TiO₂, Kaolin, Natriumlaurylsulfat und Gelborange S

Kollicoat® IR Yellow: Kollicoat® IR, Kollidon® VA 64, TiO₂, Kaolin, Natriumlaurylsulfat und Eisenoxid gelb

Kollidon® VA 64: Vinylpyrrolidon-Vinylacetat Kopolymer

Opadry® II Beige: PVA, PEG, TiO₂, Talk, Eisenoxid gelb und Eisenoxid rot

Opadry® II Green: PVA, PEG, TiO₂, Talk, Eisenoxid gelb, Tartrazine Aluminium Lake und Brilliantblau FCF Aluminium Lake

Opadry® QX Blue: PVA-PEG Kopolymer, Talk, TiO₂, Glycerolmonocaprylocaprat und Brilliantblau FCF Aluminium Lake

Die Herstellung der Überzugszubereitungen wird in 6.2.2 beschrieben.

6.2 Herstellungsmethoden

6.2.1 Tablettenherstellung

Die Materialien der Tablettenkerne sind in Tabelle 19 angegeben. Die Tabletten der Versuche A und D wurden von der Firma L.B. Bohle Maschinen + Verfahren GmbH (Ennigerloh, Deutschland) zur Verfügung gestellt und die der Versuche B von der Firma BASF SE (Ludwigshafen, Deutschland). Aus diesem Grund sind die bei der Tablettenkernherstellung verwendeten Prozessparameter für A, B und D nicht bekannt.

Die Tabletten der Versuche H, I, J, K, L, M und N wurden bei der Firma L.B. Bohle Maschinen + Verfahren GmbH auf einer Rundläufer-Tablettenpresse (XL 100, Korsch AG, Berlin) hergestellt. Die Herstellung erfolgte in zwei separaten Durchgängen. Die Tablettenkerne für die Versuche H bis M wurden in einem Versuchsdurchgang hergestellt, während die Tablettenkerne für die Versuche N an einem weiteren Tag in einem separaten Durchgang hergestellt wurden.

Die Masse eines zu mischenden und zu tablettierenden Ansatzes betrug etwa 100 kg. Vor der Tablettierung wurden die zwei Materialien MCC und Lactose-Monohydrat in einem Freifallmischer (PM 600, L.B. Bohle Maschinen + Verfahren GmbH), der ein

Gesamtvolumen von 300 l hatte, bei 6 UpM 20 min gemischt. Anschließend wurde der Mischung etwa 2 kg Material entnommen und in eine Polyethylen-Tüte gegeben. Das Schmiermittel Magnesiumstearat wurde hinzugefügt und der Ansatz wurde eine Minute mit der Hand vermengt. Die magnesiumstearathaltige Mischung wurde anschließend der restlichen MCC-Lactose-Monohydrat Mischung zugegeben und der gesamte Ansatz wurde für weitere 4 min bei 4 UpM im Freifallmischer gemischt.

Die Pulvermischungen wurden mit 10 bikonkaven, runden Stempeln mit einem Durchmesser von 8 mm und einem Wölbungsradius von 9 mm auf einer Rundläufer-Tablettenpresse (XL 100, Korsch AG, Berlin) tablettiert. Die Rotordrehzahl betrug für die Tablettenkerne H bis M 60 UpM (Produktion von 36000 Tabletten/h) und für N 100 UpM (60000 Tabletten/h). Die mittlere Hauptpresskraft betrug für die Versuche H bis M 10,0 kN und für den Versuch N 11,9 kN. Die Vordruckrolle senkte sich bei der Verpressung aller Tabletten um 1,5 mm ab. Die daraus resultierende Vorpresskraft konnte aufgrund der Maschinenbauweise nicht abgelesen werden. Als Inprozesskontrolle wurde zu Prozessbeginn ($t = 0$) startend jede 30. Minute die Masse von 10 Tabletten gemeinsam auf einer Analysenwaage (Sartorius® CPA224s, Sartorius® AG, Göttingen, Deutschland) bestimmt. Das Ziel einer mittleren Tablettenmasse von $200,0 \text{ mg} \pm 2,5 \text{ mg}$ wurde zu jedem Prozesszeitpunkt erreicht. Als weitere Inprozesskontrolle wurde die Bruchfestigkeit von jeder der 10 Tabletten bestimmt (Caleva Bruchfestigkeitstester EH 01, Caleva Process Solutions Ltd., Dorset, Vereinigtes Königreich). Die Bruchfestigkeit aller Tabletten war größer als 80 N.

Die Tabletten der Versuche C, E, F, G und O wurden auf der kontinuierlichen Fertigungslinie der Firma L.B. Bohle Maschinen + Verfahren GmbH (QbCon® 25) kontinuierlich mittels Direkttablettierung produziert. Die Tablettenkerne für die Versuche C, E, F und G wurden in einem Versuchsdurchgang hergestellt und nach einer Zwischenlagerung von maximal 30 Tagen im Labormaßstab beschichtet. Die Tablettenkerne für die Versuche O wurden kontinuierlich produziert und anschließend ohne Zwischenlagerung beschichtet, sodass der Prozessfluss nicht unterbrochen wurde.

Bei allen Versuchen C, E, F, G und O erfolgte die Materialzufuhr über gravimetrische Dosierwaagen (DIW-PE GZD 100/200 FB, Gericke GmbH, Rielasingen-Worblingen, Deutschland). Jedes Material wurde über eine separate Waage zu dosiert. Eine Übersicht über die verwendeten Dosierer und Dosierraten zeigt Tabelle 22.

Die Materialien wurden in einem kontinuierlichen Wurfmischer (GCM 450P, Gericke GmbH) mit 13 Paddelmischern bei 60 UpM gemischt. Anschließend wurden die Komponenten der Nachmischung (siehe Tabelle 22, gekennzeichnet mit „x“) über weitere gravimetrische Dosierwaagen zugefügt und kontinuierlich gemischt.

Tabelle 22: Übersicht über kontinuierlich dosierte und gemischte Materialien der Versuche C, E, F, G und O und Dosierraten

Versuch	Material	Nachmischung	Dosierer Nummer	Dosierrate /kg/h
C E F G	Compap™		1	6,66
	Kopovidon		2	3,00
	Croscarmellose Natrium		3	1,00
	Lactose		4	1,40
	MCC	x	5	7,61
	Magnesiumstearat	x	6	0,33
O	MCC		1	12,375
	Lactose-Monohydrat		2	12,375
	Magnesiumstearat	x	3	0,25

Die Tablettierung der pressfertigen Mischungen erfolgte auf einer Rundläuferpresse (XL 200, Korsch AG, Berlin, Deutschland). Die 25 runden, bikonkaven Tablettenstempel hatten einen Durchmesser von 8,0 mm und einen Wölbungsradius von 9,0 mm. Die Rotordrehzahl betrug 67 UpM (C bis G) bzw. 83 UpM (O), die Vorpresskraft 2,7 kN und die Hauptpresskraft wurde zwischen 11 und 12 kN variiert, um analog zu den bei der Rundläuferpresse XL 100 durchgeführten Inprozesskontrollen mittlere Tablettenmassen von $200,0 \text{ mg} \pm 2,5 \text{ mg}$ und Bruchfestigkeiten größer als 80 N zu erreichen. Mit den eingestellten Parametern konnten bei der Herstellung der Tablettenkerne Durchsatzraten von 20 kg/h (C bis G) bzw. 25 kg/h (O) realisiert werden.

6.2.2 Herstellung der Überzugszubereitungen

Die in Tabelle 21 angegebenen Materialien wurden zur Herstellung der Überzugszubereitungen verwendet.

Zur Herstellung der klaren, pigmentfreien Überzugszubereitungen C und D wurde entionisiertes Wasser in einem Gefäß vorgelegt und mit einem Flügelrührer (IKA RW 18, IKA-Werke, Staufen, Deutschland) bei einer Geschwindigkeit gerührt, bei der in der Mitte des Gefäßes eine kegelförmige Aussparung entstand. Sukzessiv wurde Kollicoat® IR unter Rühren in das Kegelformzentrum zugegeben. Die Rührgeschwindigkeit wurde zwischen 300 und 1000 UpM variiert, sodass der Kegel sich trotz zunehmender Viskosität formen konnte. Nachdem der gesamte Kollicoat® IR Anteil eingearbeitet war, wurde die Rührgeschwindigkeit auf 100 UpM reduziert. Der Ansatz wurde weitergerührt, bis eine klare Lösung entstand.

Für die Herstellung der weißen, TiO₂-enthaltenen Überzugszubereitungen der Versuche A, B, E, F und G wurde die Hälfte der benötigten Wassermenge in einem Gefäß vorgelegt. Kollicoat® IR wurde wie für C und D beschrieben unter ständigem Rühren eingearbeitet. Das TiO₂ wurde in einem weiteren Gefäß zu der anderen Hälfte der benötigten Wassermenge gegeben. Die Suspension wurde 10 min mit einem Ultra-Turrax® (TP18/10,

IKA-Werke, Staufen, Deutschland) bei 20000 UpM homogenisiert. Anschließend wurden die Kollicoat® IR-Lösung und die Suspension vereint und die Überzugszubereitung wurde bis zum Ende des Beschichtungsprozesses bei 100 UpM mit einem Flügelrührer weiter gerührt, um eine Sedimentation der unlöslichen Partikeln zu verhindern.

Für die Herstellung der Sprühflüssigkeiten H, I, J, K, L, M, N und O wurden kommerziell erhältliche Formulierungen verwendet. Diese wurden wie für C und D beschrieben dem entionisierten Wasser unter Rühren zugegeben.

Alle Rezepturen wurden vor dem Versprühen mindestens 5 h gerührt, um die Ansätze zu homogenisieren.

6.2.3 Tablettenbeschichtung

Die Tabletten wurden im BFC 5 Coater und im KOCO 25 Coater (beide L.B. Bohle Maschinen + Verfahren GmbH, Ennigerloh, Deutschland) beschichtet. Vor der Beschichtung im BFC 5 wurden jeweils 100 g Tabletten in einem Luftstrahlsieb (200 LS-N, Hosokawa Alpine AG, Augsburg, Deutschland) bei 3500 Pa Unterdruck für 15 s entstaubt. Vor der Beschichtung im KOCO 25 wurde die Entstaubung für 3 min bei einer Trommeldrehzahl von 2 UpM bei 100 Pa Unterdruck im Coater durchgeführt.

Tabelle 23 zeigt die bei den unterschiedlichen Versuchen verwendeten Coater und die variierten Parameter Beladung, Sprühzeit, Masse der Überzugszubereitung, mittlere Sprühdichte sowie die theoretisch berechnete Ziel-Schichtdicke der Tabletten.

Tabelle 23: Bei den Beschichtungsversuchen variierende Parameter. Verwendeter Coater, Beladung, Zeit, Masse der Überzugszubereitung, mittlere Sprühdichte und theoretisch berechnete Ziel-Schichtdicke

Versuch	Coater	Beladung /kg	Zeit /min	Masse Überzugs- zubereitung /g	Mittlere Sprühdichte /g/min	Ziel- Schichtdicke /µ
A1	BFC 5	3,3	169	1897,0	11,3	80
A2	BFC 5	3,3	169	1897,0	11,3	80
B1	BFC 5	3,0	129	1485,4	11,5	70
B2	BFC 5	3,0	129	1485,1	11,5	70
C1	BFC 5	3,5	133	1520,2	11,5	70
C2	BFC 5	3,5	133	1520,2	11,5	70
D1	BFC 5	2,5	44	656,8	15,3	70
D2	BFC 5	2,5	44	670,7	15,4	70
E1	BFC 5	2,8	181	1983,1	11,0	70
E2	BFC 5	2,8	183	1983,0	10,9	70
F1	BFC 5	3,0	171	1885,0	11,1	70

Herstellungsmethoden

Versuch	Coater	Beladung	Zeit	Masse Überzugs- zubereitung	Mittlere Sprütrate	Ziel- Schichtdicke
		/kg	/min	/g	/g/min	/μ
F2	BFC 5	3,0	177	1855,0	10,7	70
G1	BFC 5	3,0	145	1645,3	11,5	70
G2	BFC 5	3,0	144	1645,1	11,5	70
H1	BFC 5	3,0	50	546,2	10,9	38
H2	BFC 5	3,0	50	584,2	11,8	38
H3	BFC 5	3,0	50	574,4	11,5	38
I1	BFC 5	4,0	50	595,7	11,9	30
I2	BFC 5	4,0	50	510,9	11,8	30
I3	BFC 5	4,0	50	591,5	11,9	30
J1	BFC 5	4,0	50	591,1	11,9	30
J2	BFC 5	4,0	50	586,6	9,8	30
J3	BFC 5	4,0	50	595,6	12,0	30
K1	BFC 5	3,0	50	557,6	11,4	22
K2	BFC 5	3,0	50	569,2	12,2	22
K3	BFC 5	3,0	50	573,6	11,5	22
L1	BFC 5	4,0	50	590,5	11,9	24
L2	BFC 5	4,0	50	596,3	12,1	24
L3	BFC 5	4,0	50	596,6	11,0	24
M1	BFC 5	4,0	50	529,1	10,6	21
M2	BFC 5	4,0	50	541,0	10,8	21
M3	BFC 5	4,0	50	560,5	11,2	21
N1	KOCO 25	12,0	18	1818,2	100,1	25
N2	KOCO 25	9,0	14	1372,9	98,1	25
N3	KOCO 25	15,0	29	2300,4	79,6	25
N4	KOCO 25	12,0	19	1901,4	100,6	25
N5	KOCO 25	15,0	19	2278,6	120,0	25
N6	KOCO 25	9,0	18	1399,3	80,1	25
N7	KOCO 25	12,0	23	1816,4	79,2	25
N8	KOCO 25	15,0	29	2260,2	78,4	25
N9	KOCO 25	9,0	13	1450,7	121,8	25
N10	KOCO 25	12,0	19	1812,9	96,4	25
N11	KOCO 25	9,0	18	1361,0	75,9	25
N12	KOCO 25	12,0	15	1823,3	124,1	25

Versuch	Coater	Beladung	Zeit	Masse Überzugs- zubereitung	Mittlere Sprühdrate	Ziel- Schichtdicke
		/kg	/min	/g	/g/min	/μ
N13	KOCO 25	12,0	19	1822,2	97,2	25
N14	KOCO 25	12,0	24	2261,7	96,9	25
N15	KOCO 25	15,0	20	2262,5	113,6	25
N16	KOCO 25	12,0	19	1822,1	96,7	25
N17	KOCO 25	9,0	13	1363,4	114,3	25
O1	KOCO 25	15,0	28	2263,0	80,82	25
O2	KOCO 25	15,0	28	2258,0	80,64	25
O3	KOCO 25	15,0	28	2264,0	82,33	25
O4	KOCO 25	15,0	28	2262,0	80,79	25
O5	KOCO 25	15,0	28	2263,0	80,82	25
O6	KOCO 25	15,0	28	2280,0	81,43	25
O7	KOCO 25	15,0	28	2243,0	80,11	25
O8	KOCO 25	15,0	28	2264,0	80,86	25
O9	KOCO 25	15,0	28	2264,0	80,86	25
O10	KOCO 25	15,0	28	2260,0	80,71	25
O11	KOCO 25	15,0	28	2309,0	82,46	25
O12	KOCO 25	15,0	28	2218,0	79,21	25

Die Beladung der Tabletten erfolgte bei den BFC 5-Versuchen durch die Fronttür des Coaters. Bei den KOCO 25-Versuchen wurde die Trommel mit Hilfe des ROB 50 (L.B. Bohle Maschinen + Verfahren GmbH) beladen. Beim ROB 50 handelt es sich um ein System, das die Handhabung der Tabletten zwischen Tablettierung und Coating automatisiert. Die Tablettenkerne werden hierbei in Tablettenbehältern zwischengelagert, bis eine gegebenenfalls zu Prozessbeginn festgelegte Relaxationszeit erreicht ist und werden automatisch zum Coater transportiert. Wie in Abschnitt 6.2.1 beschrieben, wurde bei der Herstellung der Tabletten der Versuche O auf das Einhalten einer Relaxationszeit verzichtet.

Für den Beschichtungsprozess wurde ein Behälter mit Hilfe einer Hubsäule von oben auf die Füllstutzen des Coaters platziert. Nach Öffnung einer Entleerklappe, welche sich an der Unterseite des Behälters befindet, fielen die Tablettenkerne von oben in die rotierende Coatertrommel.

Die Förderung der Überzugszubereitung zum Sprüharm erfolgte beim BFC 5 über eine peristaltische Pumpe (Watson Marlow, Falmouth, UK). Dahingegen waren am KOCO 25 sechs peristaltische Pumpen (Watson Marlow) angeschlossen, die einzeln kontrolliert werden konnten. Der Auftrag der Sprühflüssigkeiten erfolgte im BFC 5 mit zwei Zweistoffdüsen und beim KOCO 25 mit sechs Zweistoffdüsen (alle 1,0 mm, Düsen-Schlick

Herstellungsmethoden

GmbH, Coburg, Deutschland), wobei die Position des Sprüharms bei beiden Coatern auf 5 eingestellt wurde.

Der Sprühwinkel wurde abhängig von der Beladungsmenge bei den BFC 5-Versuchen zwischen 35° und 38 ° und bei den KOCO 25-Versuchen zwischen 40° und 45 ° variiert, sodass das obere Drittel des rotierenden Tablettenbetts mit den Sprühflüssigkeiten besprüht wurde.

Die Prozessparameter waren vom Coater abhängig. Tabelle 24 zeigt die Coatingprozessparameter der mit dem BFC 5 durchgeführten Versuche.

Tabelle 24: Coatingprozessparameter der Beschichtungsversuche mit dem BFC 5

Prozessparameter	Phase			
	Aufwärmen	Sprühen	Trocknen	Abkühlen
Trommeldrehzahl /UpM	2	15	15	2
Zuluftvolumen /Nm ³ /h	120	100	100	140
Zulufttemperatur /°C	60-65	60-65	65-70	25
Ablufttemperatur /°C	40	40	-	30
Zerstäubedruck /bar	-	0,6	-	-
Formierdruck /bar	-	0,5	-	-
Unterdruck /Pa	100	100	100	100

Die Coatingprozessparameter der mit dem KOCO 25 durchgeführten Versuche zeigt Tabelle 25.

Tabelle 25: Coatingprozessparameter der Beschichtungsversuche mit dem KOCO 25

Prozessparameter	Phase			
	Aufwärmen	Sprühen	Trocknen	Abkühlen
Trommeldrehzahl /UpM	5	12-18	5	5
Zuluftvolumen /Nm ³ /h	600	600	600	600
Zulufttemperatur /°C	70-80	65-80	50	25
Ablufttemperatur /°C	45	45	-	30
Zerstäubedruck /bar	-	1,0	-	-
Formierdruck /bar	-	1,0	-	-
Unterdruck /Pa	100	100	100	100

Bei der Aufwärm- sowie Sprühphase wurden die Tabletten mit variierenden Zulufttemperaturen bis zum Erreichen der Ablufttemperaturen von 40°C (BFC 5) bzw. 45°C (KOCO 25) aufgewärmt. Beim Trocknen der Tabletten im BFC 5 war die Zulufttemperatur 5°C wärmer als die beim Sprühen verwendete Temperatur.

6.2.4 Herstellung der Filmzubereitungen (*solvent casting*-Methode)

Die in dieser Arbeit verwendeten Filme wurden mittels „*solvent casting*“-Methode [155, 156] mit einer Filmziehbank (Coatmaster 510, Erichsen, Hemer, Deutschland) hergestellt. Die Filmziehbank verfügt über eine elektrisch beheizbare Vakuumsaugplatte aus Sintermetall. Die Saugplatte wurde auf die beim jeweiligen Beschichtungsversuch verwendete Ablufttemperatur temperiert. Darauf wurde ein Trägerfilm (Mediflex Type XM-AMWL (45/105), Amcor, Melbourne, Australien) angebracht, der auf einer Seite mit Polyamid beschichtet war. Es wurde Vakuum angelegt, sodass die Position des Trägerfilms fixiert war. Für den Ausziehvorgang wurde eine 22 cm breite, höhenverstellbare Rakel (Filmziehergerät Multicoater 411, Erichsen, Hemer, Deutschland) verwendet. Die Nassfilmdicke wurde auf 800 μm eingestellt. Mit einer Rakelgeschwindigkeit von 6 mm/s wurden dieselben wässrigen Sprühflüssigkeiten, mit denen die Tabletten bei den Versuchen beschichtet wurden, ausgezogen. Die Trocknungszeit der Filme betrug etwa 30 min.

6.3 Analytische Methoden

6.3.1 Raman-Spektroskopie

Abhängig vom Coater wurden die Messungen mit verschiedenen Raman-Sonden durchgeführt. Für die BFC 5 Versuche wurde ein RXN2™ Analyser verwendet und für die KOCO 25 Versuche ein RXN4™ Analyser (beide Kaiser Optical Systems, Ann Arbor, USA). Beide waren mit einer 6 mm P^hAT-Sonde ausgestattet.

Die Implementierung der Sonde in die Prozesse erfolgte beim BFC 5 durch die Fronttür des Coaters. Mit Hilfe einer Halterung wurde die Sonde bei allen Versuchen im gleichen Winkel positioniert werden. Der Messabstand zum Tablettenbett wurde zwischen ca. 16 und 24 cm angepasst, sodass der Raman-Detektor nicht übersättigt war. Beim KOCO 25 wurde die Raman-Sonde durch die Rückseite der Trommel in den Prozess integriert. Da bereits beim Bau des Coaters die zukünftige Implementierung der Sonde berücksichtigt wurde, ist die Halterung der Raman-Sonde fest mit der Trommel verbaut. Hierdurch variierte der Messwinkel nicht. Abhängig von der Chargengröße der Tabletten variierte der Abstand zwischen Laser und Tablettenbett beim KOCO 25 zwischen 12 und 14 cm.

Für jede Versuchsreihe wurde die Belichtungszeit des Lasers individuell an die Raman-Aktivität der verwendeten Materialien angepasst. Diese wurde zwischen 0,7 und 15 s und so ausgewählt, dass zwischen 40 und 50 % des Detektors ausgefüllt war und keine Unter- oder Übersättigung auftreten konnte. Die Spektren wurden zwischen 150 und 1890 cm^{-1} (BFC 5) bzw. zwischen 200 und 1890 cm^{-1} (KOCO 25) aufgenommen. Um den störenden Einfluss von Licht zu vermeiden, wurden die BFC 5 Messungen im Dunkeln vorgenommen. Die Fronttür des KOCO 25 war aus Stahl, sodass kein Licht in die Coatertrommel eindringen konnte. Vor beiden Sonden (RXN2™ und RXN4™) wurde ein mit Druckluft umströmter Eisenring befestigt, um den Sondenkopf vor Staub und aufzutragender Suspension zu schützen. Die Laserleistung aller Messungen war 400 mW. Bei jeder Messung wurden ein Dunkelstromabgleich sowie eine *Cosmic-Ray*-Filterung durchgeführt und es wurde jede Minute ein Spektrum gemessen.

6.3.2 Berechnung der theoretischen Ziel-Schichtdicken

Die Dichten der Überzugszubereitungen wurden bei der Berechnung der benötigten Masse der Sprühflüssigkeit, die zum Erreichen einer theoretisch zu erreichenden Ziel-Schichtdicke nötig ist, berücksichtigt. Um diese zu bestimmen, wurden repräsentativ für die Filme auf den Tabletten aus den zu versprühenden Formulierungen mittels *Solvent-Casting*-Methode Filme ausgezogen. Deren Dichten wird mittels Helium-Pyknometrie bestimmt (6.3.3). Die Berechnungen wurden wie folgt durchgeführt:

Die Masse des Überzuges ($m_{\text{Überzug}}$) wurde nach Gleichung 15 berechnet

$$m_{\text{Überzug}} = \rho_{\text{Überzug}} * V_{\text{Überzug}} \quad /g \quad \text{Gleichung 15}$$

wobei $\rho_{\text{Überzug}}$ die mittels Helium-Pyknometrie ermittelte Dichte des aus der Überzugszubereitung ausgezogenen Filmes ist. Das Volumen des Überzuges ($V_{\text{Überzug}}$) wurde wie folgt berechnet (Gleichung 16):

$$V_{\text{Überzug}} = d_{\text{Überzug}} * A_{\text{Gesamt}} \quad /\text{mm}^3 \quad \text{Gleichung 16}$$

Hier ist $d_{\text{Überzug}}$ die Schichtdicke des Überzuges und A_{Gesamt} die gesamte Oberfläche aller Tabletten, wobei die Veränderung der Tablettenoberfläche während des Beschichtungsprozesses vernachlässigt wurde.

A_{Gesamt} wurde nach Gleichung 17 berechnet

$$A_{\text{Gesamt}} = n_{\text{Tabletten}} * (A_{\text{Steg}} + 2 * A_{\text{Kalotte}}) \quad /\text{mm}^2 \quad \text{Gleichung 17}$$

wobei $n_{\text{Tabletten}}$, die Anzahl der zu beschichtenden Tabletten, nach Gleichung 18 berechnet wurde.

$$n_{\text{Tabletten}} = \frac{m_{\text{Gesamt}}}{m_{\text{Tablette}}} \quad \text{Gleichung 18}$$

Die gesamte Masse der Tabletten in einer Charge war m_{Gesamt} und die Masse einer einzelnen Tablette m_{Tablette} . Um A_{Gesamt} zu berechnen, mussten A_{Steg} nach Gleichung 19 und A_{Kalotte} nach Gleichung 20 berechnet werden.

$$A_{\text{Steg}} = 2 * \pi * r * b \quad /\text{mm}^2 \quad \text{Gleichung 19}$$

$$A_{\text{Kalotte}} = 2 * \pi * r_{\text{Wölbung}} * a \quad /\text{mm}^2 \quad \text{Gleichung 20}$$

Mit r als Radius einer Tablette, b als Steghöhe und $r_{\text{Wölbung}}$ als Wölbungsradius der Tablettenkalotte (Abbildung 43) und a der Kalottenhöhe.

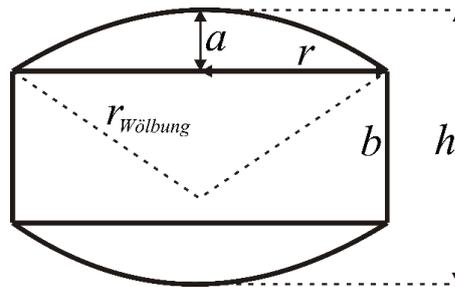


Abbildung 43: Tablettenmaße

Der Wölbungsradius $r_{\text{Wölbung}}$ wurde wie folgt berechnet (Gleichung 21):

$$r_{\text{Wölbung}} = \frac{r^2 + a^2}{2a} \quad / \text{mm} \quad \text{Gleichung 21}$$

Hierbei wurde die Kalottenhöhe a nach Gleichung 22 definiert.

$$a = \frac{h - b}{2} \quad / \text{mm} \quad \text{Gleichung 22}$$

Mit dem Feststoffanteil w war die benötigte Masse der Überzugszubereitung $m_{\text{Überzugszubereitung}}$ wie in Gleichung 23 angegeben.

$$m_{\text{Überzugszubereitung}} = \frac{m_{\text{Überzug}}}{w} \quad / \text{mm} \quad \text{Gleichung 23}$$

6.3.3 Helium-Pyknometrie

Die Dichten der Filme aus 6.2.4 wurden mit einem Helium-Pyknometer (AccuPyc 1330, Micromeritics Instrument Corporate, Norcross, USA) untersucht. Dazu wurden die Filme in etwa 30 mm^2 große Stücke geschnitten. Die Dichten von etwa 0,3 g Probe wurden bei $T = 24^\circ \text{ C}$ fünffach bestimmt. Für jede Probe wurde der Mittelwert berechnet.

6.3.4 Fluoreszenzmessungen

Die Fluoreszenzmessungen wurden mit einem Mikroplattenleser (Infinite[®] M1000Pro, Tecan, Männedorf, Schweiz) durchgeführt. Die Exzitations- sowie Emissionswellenlängen betragen zwischen 400 und 850 nm und wurden jede 10 nm schrittweise durchlaufen. Vermessen wurden die Oberflächen der wässrigen Überzugszubereitungen, die auch zur Beschichtung der Tabletten verwendet wurden. Vor der Messung wurden die Proben mit einer im Mikroplattenleser eingebauten Rüttelplatte 30 s lang mit einer Rüttelamplitude von 3 mm bei 654 UpM aufgeschüttelt, um eine gleichmäßige Verteilung der Feststoffpartikel in der Probe zu gewährleisten.

6.3.5 UV-Vis-Messungen

Die Reflexionsmessungen wurden mit einem UV-Vis-Spektroskop (USB4000-UV-VIS, Ocean Optics, Ostfildern, Deutschland), das mit einer Glasfasersonde (T300-RT,

Ocean Optics) verbunden war, durchgeführt. Vermessen wurde ein Wellenzahlenbereich zwischen 200 bis 800 nm in 0,2 nm Schritten. Jede Tablette wurde in eine kreisförmige Halterung gelegt, die nach oben (Messrichtung) offen war. Somit konnte gewährleistet werden, dass alle Proben gleich positioniert waren. Die Sonde wurde im rechten Winkel über der Tablette fixiert. Der Messabstand betrug 10 cm. Die Tabletten wurden kreisförmig mit einem LED-Ring (AmScope-LED-144B-ZK, Amicoscope Ltd., UK) im 45° Winkel beleuchtet, der eine Farbtemperatur von 6000 K hatte und aus 144 Dioden bestand. Vor jeder Messreihe wurde ein Weiß- und Dunkelabgleich durchgeführt. Als Weißreferenz wurde eine unbeschichtete Tablette verwendet und der Dunkelabgleich wurde in Abwesenheit von Licht durchgeführt. Während der Beschichtungsversuche wurden in jeder zehnten Prozessminute Proben entnommen. Off-line wurden pro Versuch jeweils zehn Tabletten, beginnend mit einer unbeschichteten Tablette (insgesamt 60 Tabletten), vermessen, was einer Messreihe entspricht. Um das Signal-Rausch-Verhältnis zu verbessern, wurden 10 Spektren in einem Bereich zwischen 400 und 750 nm gemittelt, mittenzentriert und mittels PCA analysiert.

6.3.6 Bildanalyse mittels Computerscanner

Die Bildaufnahmen wurden mit einem Computerscanner (Epson Perfection V800 Photo, Suwa, Japan) durchgeführt. Die Aufnahmen wurden bei 600 DPI und 48 bit Farbtiefe (16 bit pro Farbe) aufgenommen, wobei keine Farbkorrektur angewandt wurde. Bei jedem Scan wurden etwa 140 Tabletten vermessen. Für jeden Versuch wurden neun Scans durchgeführt, sodass für jeden Versuch die Bilder von etwa 1300 Tabletten aufgenommen wurden. Für eine Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses wurde jeder Scan dreifach durchgeführt und gemittelt.

Die Bildanalyse wurde in Python (Python Software Foundation, Version 2.7.11) mit Hilfe der OpenCV Bibliothek durchgeführt. Die aufgenommenen RGB-Farbwerte wurden in den HSV (*hue* (engl. Farbton), *saturation* (engl. Farbsättigung), *value* (engl.: Hellwert)-Farbraum transferiert. Der Hellwert wird auch mit Dunkelstufe bezeichnet und nimmt Werte zwischen 0 (schwarz) und 1 (weiß) an. Der V-Schwellenwert wurde mit 0,7 festgesetzt, sodass alle Tabletten mit einem V-Wert größer als 0,7 als einzuschließende Probe erkannt wurden. Die Bildanalyse wurde für die Farbwerte einer Kreisfläche, die halb so groß wie die Gesamtfläche einer Tablette war, durchgeführt. Für jeden Versuch wurden die Variationskoeffizienten von H und S berechnet und in den Modellen (siehe 6.4.5) berücksichtigt.

Bei der Ausreißeranalyse wurden die Tabletten, deren H- und S-Werte von bestimmten Schwellenwerten abwichen, als Ausreißer erkannt. Die Schwellenwerte wurden für die Tabletten aller Versuche mit den gleichen Werten festgesetzt. War der H-Wert der Tablette kleiner als $Q1(H)-3*IQB(H)$ und der S-Wert größer als $Q3(S)+3*IQB(S)$ wurde die Tablette nicht ausgeschlossen. Q1 und Q3 bezeichnen das erste und dritte Quartil und IQB die Interquartilsbreite, also $Q3-Q1$. Diese Schwellen wurden willkürlich gesetzt, um Vergleiche der Farbwerte durchführen zu können und sind nicht als absolut zu verstehen, da keine guten oder schlechten Tabletten unterschieden wurden. Der H-Schwellenwert wurde mit 17,92 und der S-Schwellenwert mit 0,7077 festgesetzt. Abbildung 44 zeigt die H- und S-Werte

der gescannten Tabletten. Die für die Ausreißeranalyse festgelegten Schwellenwerte sind durch die gepunkteten Linien dargestellt.

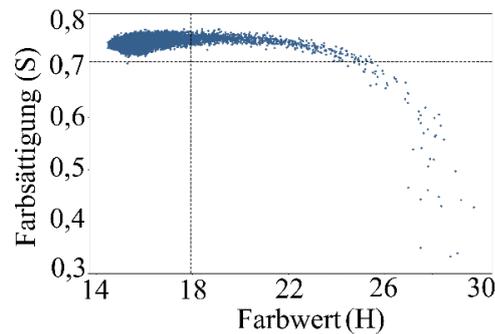


Abbildung 44: H- und S-Werte der Tabletten, gepunktete Linien stellen festgelegte Schwellenwerte für Ausreißeranalyse dar

Da nicht für jeden Versuch genau die gleiche Zahl an Tabletten gescannt wurde, wurde der Anteil der Ausreißer an den für den jeweiligen Versuch gescannten Tabletten untersucht.

6.3.7 Bildanalyse mittels SPINE Maschine

Die bildanalytische 100 %-Kontrolle der Tablettenkerne des kontinuierlichen Versuchs (3.7) wurde mit der SPINE Maschine der Firma Sensum d.o.o. (Ljubljana, Slowenien) durchgeführt. Die Tabletten wurden durch eine Auslassöffnung in die Maschine gegeben und über eine Schüttelrinne zu einer Walze aus Polyoxymethylen transportiert (Abbildung 45, obere Walze). In der Walze befanden sich nebeneinander acht Aussparungen, die die gleichen Dimensionen wie die Tabletten hatten. Beim Rotieren der Walze fielen die Tabletten bei 100 mbar Unterdruck in die Aussparungen und wurden in einer festen Position gehalten.



Abbildung 45: Walzen der SPINE Maschine und Linienkameras

In dieser Position wurde eine Fläche der Tabletten von einer Kamera vermessen. Anschließend wurden die Tabletten zu einer zweiten rotierenden Walze (Abbildung 45, untere Walze) transportiert, während die verbleibenden Oberflächen vermessen wurden. Die Aufnahme der Bilder erfolgte mit sechs Linienkameras, womit die sechs Seiten von

jeweils acht Tabletten gleichzeitig vermessen werden konnten. Abbildung 46 zeigt einen Querschnitt einer Tablette und die Messpositionen der sechs Linienkameras.

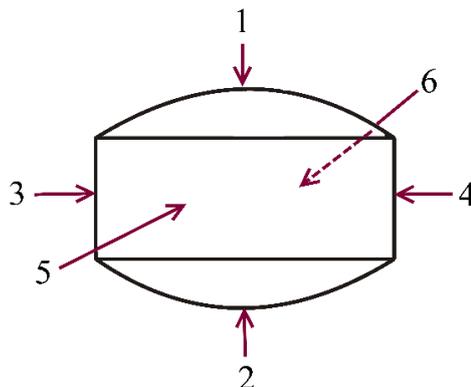


Abbildung 46: Querschnitt einer Tablette und Positionen der sechs Linienkameras der SPINE Maschine

Die Kameras 1 und 2 nahmen Bilder der Tablettenkalotten auf und der Steg der Tabletten wurde mit den Kameras 3, 4, 5 und 6 vermessen. Um eine gleichmäßige Beleuchtung der Tabletten zu gewährleisten, wurden diese mit in der Maschine eingebauten LED-Lampen angestrahlt. Aus den Bildern wurden automatisch die Farbwerte der Tabletten im Lab-Farbraum berechnet. Mit dem L-(Luminanz-)Wert, der Werte zwischen 0 (schwarz) und 1 (weiß) annimmt, wird die Helligkeit der Farbe beschrieben. Die a- und b-Werte können sowohl positive als auch negative Werte annehmen. Mit dem a-Wert wird der Grünanteil (a-Wert negativ) oder Rotanteil (a-Wert positiv) einer Farbe beschrieben und mit dem b-Wert der Blauanteil (b-Wert negativ) oder Gelbanteil (b-Wert positiv). Die Auswertung der Farbwerte erfolgte in Python (Python Software Foundation, Version 2.7.11) mit der Pandas Bibliothek. Bei der Ausreißeranalyse wurden die Tabletten, dessen L-, a- und b-Werte von bestimmten Schwellenwerten abwichen, identifiziert. Die Schwellenwerte wurden für die Tabletten aller Versuche mit den gleichen Werten festgesetzt. Werte, die kleiner als $Q1(L/a/b)+1,5*IQB(L/a/b)$ bzw. größer als $Q3(L/a/b)+1,5*IQB(L/a/b)$ waren, wurden als Ausreißer bezeichnet. Die Festsetzung dieser Schwellen erfolgte willkürlich, um einen Farbvergleich durchführen zu können und ist nicht als absolut zu verstehen, da keine Unterscheidung guter oder schlechter Tabletten erfolgt.

Zudem wurden mit dem Softwareprogramm der SPINE Maschine beschädigte Tabletten automatisch identifiziert und durch ein Sortiersystem von den verbleibenden Tabletten getrennt. Die Vermessung von 15 kg Tabletten dauerte etwa 25 min, sodass pro Stunde 180000 Tabletten vermessen wurden.

6.4 Datenanalyse

6.4.1 Datenaufbereitungsmethode

6.4.1.1 Ausreißeranalyse

Die Ausreißeranalyse wurde im Programm Simca® (Version 13.0.2, Sartorius Stedim Biotech, Umeå, Sweden) durchgeführt. Das Programm besitzt die Funktionen DModX-Test und Hotellings T²-Test, mit denen die Identifikation der Ausreißer durchgeführt wurde. Beim DModX-Test werden die Werte, die mit der im Modell enthaltenen Varianz nicht erklärt werden können, als Ausreißer erkannt. Der Hotellings T²-Test [157] ist die multivariate Verallgemeinerung des Student'schen Zweistichproben-t-Tests. Hiermit wurde geprüft, ob sich die in den Stichproben mit den Verfahren erhaltenen Ergebnisse zufällig unterscheiden oder nicht. Beide Tests wurden auf den zwei Signifikanzniveaus $\alpha = 0,01$ und $0,05$ durchgeführt. Für die mathematischen Hintergründe der Tests sei auf die entsprechende Literatur verwiesen [103, 157, 158].

6.4.2 Datenvorbehandlungsmethoden

6.4.2.1 Mittenzentrierung

Um die mittenzentrierte Matrix $\mathbf{X}_{i,mittenzentriert}$ zu berechnen (Gleichung 24), wurde von jedem Original-Spektrum \mathbf{X} bei der Wellenzahl i das Mittelwertspektrum $\bar{\mathbf{X}}$ über alle Intensitäten und bei allen gemessenen Wellenzahlen subtrahiert.

$$\mathbf{X}_{i,mittenzentriert} = \mathbf{X} - \bar{\mathbf{X}} \quad /AU \quad \text{Gleichung 24}$$

Die Spektren der mittenzentrierten Matrix $\mathbf{X}_{i,mittenzentriert}$ besitzen den Mittelwert $\bar{\mathbf{X}}_{i,mittenzentriert} = 0$. Durch die Mittenzentrierung wurden die Faktorwerte und Hauptkomponenten auf die Mittelwerte der Wellenzahlen bezogen, was die Interpretation erleichterte.

6.4.2.2 Standardisierung

Die standardisierte Matrix $\mathbf{X}_{i,SNV}$ wurde nach Gleichung 25 berechnet.

$$\mathbf{X}_{i,SNV} = \frac{(\mathbf{X}_i - \bar{\mathbf{X}})}{\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (\mathbf{X}_i - \bar{\mathbf{X}})^2}{n-1}}} \quad /AU \quad \text{Gleichung 25}$$

Dabei ist \mathbf{X}_i das gemessene Original-Spektrum bei der Wellenzahl i und $\bar{\mathbf{X}}$ das Mittelwertspektrum. Die gemessene Anzahl der Spektren wird mit n bezeichnet. Der Mittelwert der SNV-transformierten Matrix besitzt den Wert $\bar{\mathbf{X}}_{i,SNV} = 0$ und die Standardabweichung $s_{i,SNV} = 1$.

6.4.3 Methoden zur Modellerstellung

6.4.3.1 Univariate Datenanalyse

Um die Daten univariat auszuwerten, wurde mit Hilfe der Faktorladungen die Wellenzahl ausgesucht, bei der sich die Intensitäten der Spektren am meisten veränderten (siehe Abschnitt 3.1.2.2). Die Erstellung des Regressionsmodells erfolgte im Programm R (Version 3.2.4, The R Foundation for Statistical Computing) unter Verwendung des ‚cvq2‘-Paketes (Version 1.2.0).

6.4.3.2 Hauptkomponentenanalyse (PCA)

Die PCA wurde im Programm Simca[®] (Version 13.0.2, Sartorius Stedim Biotech, Umeå, Sweden) durchgeführt. Diese Methode wird im Abschnitt 1.6.2.2 ausführlich erläutert und wurde zur Datenexploration aller Raman-Spektren sowie zur Auswertung der mittels UV-Vis-Spektroskopie aufgenommenen Spektren verwendet. Die mittels PCA untersuchten UV-Vis-Spektren wurden standardisiert, wohingegen die Raman Spektren sowohl mittenzentriert als auch standardisiert wurden.

6.4.3.3 Projektion auf latente Strukturen-Regression (PLSR)

Auch die PLSR wurde im Programm Simca[®] durchgeführt. Das Prinzip dieser Methode ist im Abschnitt 1.6.2.3 beschrieben. Vor Durchführung der PLSR wurden die Spektren mittenzentriert und standardisiert. Mit einer LV startend, wurde schrittweise eine Vorwärtsregression durchgeführt, um die Anzahl der für das Modell notwendigen LV zu ermitteln. Dies wurde wiederholt, bis ein Gleichgewicht zwischen den Gütemaßen (6.4.4) der Modelle gefunden wurde und R^2 und Q^2 möglichst große Werte annahmen.

6.4.3.4 Multivariate Kurvenauflösung-(MCR-)ALS

Die MCR-ALS wurde im Programm Matlab[®] (R2015a, The MathWorks, Inc., USA) mit der MCR-ALS GUI 2.0 Toolbox [125] durchgeführt. Mittels Eigenwertzerlegung wurde bestimmt, dass zwei Komponenten verwendet werden. Als Nebenbedingung wurde festgesetzt, dass die Masse der versprühten Sprühflüssigkeit nicht negativ sein kann. Für eine detailliertere Beschreibung der Methode sei an die Abschnitte 1.6.2.4 und 3.4.5 verwiesen.

6.4.3.5 Wissensbasierte Kalibrierung (SBC)

Die der SBC-Methode zugrunde liegenden Gleichungen und der Analysenablauf sind im Abschnitt 1.6.2.5 angegeben. Basierend auf den in den Gleichungen 5 bis 11 angegebenen Formeln wurde im Programm Matlab[®] ein Code geschrieben, der im Folgenden erläutert wird.

Um die benötigten Daten aufzuzeichnen, wurde ein Beschichtungsversuch durchgeführt. Der Datensatz *signal_1* bestand aus Wellenzahlen, Raman-Spektren, die während der Sprühphase (ab $t = 0$) aufgenommen worden sind und der zu dem Aufnahmezeitpunkt korrespondierenden versprühten Masse der Überzugszubereitung. Der Versuch wurde

anschließend wiederholt, während neue Tabletten unter Verwendung der gleichen Parameter beschichtet wurden. Hierbei wurde der Datensatz *signal_2* aufgenommen. Im Folgenden Beispiel wird der Datensatz *signal_1* zur Kalibrierung verwendet und *signal_2* wird vorhergesagt.

Im ersten Schritt wurden die für die Analyse benötigten Daten importiert:

- Kalibrierdatensatz: *signal_1*,
- Vorhersagedatensatz: *signal_2*,
- Rauschdatensatz: *noise*,
- Spektrum des ausgezogenen Films: *film*.

Dann wurde der zu untersuchende Wellenzahlenbereich festgelegt. Die Datensätze *signal* wurden in zwei Datensätze geteilt: den Wellenzahlen (*wellenzahl*) und den Raman-Spektren (*X*). Die Raman-Spektren wurden abhängig ihres Ursprungs (*signal_1* oder *signal_2*) mit *X1* bzw. *X2* bezeichnet. Die Masse der bei der Kalibrierung versprühten Suspension wurde mit *calmass* festgelegt. Für eine Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses wurden die Spektren *X* standardisiert und mit *X1_snv* bzw. *X2_snv* bezeichnet. Der Rauschdatensatz *noise* setzte sich aus Wellenzahlen und Rauschspektren zusammen, die während der Trocknungsphase aufgenommen wurden. Daraus wurden die Spektren extrahiert (*N1_trocknung*) und standardisiert (*N1_trocknung_snv*). Diese gingen im nächsten Schritt nach Gleichung 12 in die Berechnung der Kovarianzmatrix *cov_X1_snv* ein. Dann wurden aus dem Datensatz des ausgezogenen Films *film* die Spektren *X_film* extrahiert und standardisiert (*X_film_snv*). In weiteren Schritten wurden nach Gleichung 10 und Gleichung 11 *X1_diff* sowie *X2_diff* berechnet und der Skalierungsfaktor *f* wurde abgeschätzt. Nach Berechnung der Inversen (*cov_X1_snv_I*) der Kovarianzmatrix wurde der Regressionsvektors *b* nach Gleichung 13 bestimmt.

Für die Optimierung der Kalibrierung bzw. Vorhersage wurden Skalierungsfaktoren *f* zwischen 1 und 1000 schrittweise getestet. Mit jedem Faktor *f* wurde eine Skalierung des Filmsignals *X_film_snv* durchgeführt, woraus ein Regressionsvektor *b* berechnet wurde. Anschließend wurde mit dem Kalibrierdatensatz eine Vorhersage der versprühten Masse der Überzugszubereitung durchgeführt. Für jede Vorhersage wurde ein Fehler berechnet (RMSE). Als bester Skalierungsfaktor *f_beste* wurde der Faktor bezeichnet, der zum kleinsten RMSE-Wert führte.

Die Berechnung erfolgt exemplarisch für den Wellenzahlenbereich zwischen 150 und 1890 cm^{-1} . Bei der Durchführung des Kalibrierversuchs des Beispiels wurden 590,5 g Suspension versprüht und es wurden 50 Spektren aufgenommen. Weitere Erläuterungen sind nach dem %-Zeichen in grün angegeben und der Code in blau.

```
%Import der Datensätze signal_1, signal_2, noise, film
    signal_1=xlsread('C:\signal_1.xlsx')
    signal_2=xlsread('C:\signal_2.xlsx')
    noise=xlsread('C:\noise1_trocknung.xlsx')
    film=xlsread('C:\film.xlsx')
%Festlegung des zu untersuchenden Wellenzahlenbereiches 150-1890
    wstart=2;
    wend=1742;
%Extraktion der Spektren (X1 bzw. X2) und Wellenzahlen aus signal
```

Datenanalyse

```
X1=signal_1(2:end,wstart:wend);
X2=signal_2(2:end,wstart:wend);
wellenzahlen=signal_1(1,wstart:wend);
%Masse der versprühten Überzugszubereitung, pro Minute versprühte Masse
calmass=590.5;
Yobs=signal_1(2:52);
%Bestimmung der Matrixgröße X
[m,n]=size(X1);
%Standardisierung der Matrizen X
X1_snv=(X1-mean(X1)')'*ones(1,n)./(std(X1)')'*ones(1,n));
X2_snv=(X2-mean(X2)')'*ones(1,n)./(std(X2)')'*ones(1,n));
%Extraktion der Spektren aus Rauschdatensatz noise und Standardisierung
N1_trocknung=noise(2:end,wstart:wend);
N1_trocknung_snv=(N1_trocknung-mean(N1_trocknung)')'*ones(1,n)./
(std(N1_trocknung)')'*ones(1,n));
%Bestimmung der Rauschmatrixgröße
[k,l]=size(noise);
%Berechnung der Kovarianzmatrix  $\Sigma$  nach Gleichung 9
cov_X1_snv=(N1_trocknung_snv'*N1_trocknung_snv)/k-1;
%Extraktion der Spektren und Standardisierung aus film
X_film=film(2,wstart-1:wend-1);
X_film_snv=(X_film-mean(X_film)')'*ones(1,n)./
(std(X_film)')'*ones(1,n));
%X1_diff- und X2_diff- Berechnung nach Gleichung 7 und 8
X1_diff=(X1_snv(25,:)-X1_snv(2,:))/(signal_1(25,1)-signal_1(2,1));
X2_diff=(X1_snv(51,:)-X1_snv(26,:))/(signal_1(51,1)-signal_1(26,1));
%Abschätzung des skalierten Films g:
max_avg=(max(X1_diff)+max(X2_diff))/2;
max_film=max(X_film_snv);
f=max_film/max_avg;
g=X_film_snv/f;
%Berechnung der Inversen der Kovarianzmatrix ( $\Sigma^{-1}$ ) für Gleichung 10
cov_X1_snv_I=pinv(cov_X1_snv);
%Berechnung des Vektors b nach Gleichung 10; umgekehrt transponiert, da g,
der skalierte Film, als Zeilenvektor geschrieben ist:
b=(cov_X1_snv_I*g')/(g*cov_X1_snv_I*g');

%Optimierung
%error_beste=Vergleichsvariable, die immer größer ist als der berechnete
Fehler, damit die Schleife weiterläuft
error_beste=1000000000;
f_beste=0;
Y_Vorh_beste=[]
for f_test = 1:1:1000;
    g=X_film_snv/f_test;
    b=(cov_X1_snv_I*g')/(g*cov_X1_snv_I*g');
    Y_Vorh_ergebnis=[];
    for a = 1:1:51;
        X_Vorh = X1_snv(a,:);
        Y_Vorh = Y_ÄP+(X_ÄP-X_ÄP)*b;
        Y_Vorh_ergebnis=[Y_Vorh_ergebnis,Y_Vorh];
    end
    error=RMSE_calc_f(Yobs,Y_Vorh_ergebnis);
    if error<error_beste
        error_beste = error;
        f_beste = f_test;
        Y_Vorh_beste=Y_Vorh_ergebnis;
    end
    fprintf('%f %f\n',f_test, error)
end
error_in_percent=(error_beste*100)/calmass;
```

Zur Berechnung des RMSE-Wertes wurde folgende Funktion verwendet:

```
function RMSE=RMSE_calc_f(Yobs,Ypred)
    RMSE=( (mean((Yobs-Ypred).^2))^0.5);
end
```

Um *signal_2* vorherzusagen, wurde der Vektor *b* nach Gleichung 10 mit dem optimierten Skalierungsfaktor *f* neu berechnet. Anschließend wurde die Vorhersage wie folgt durchgeführt:

```
Y_AP=calmass;
X_AP=X2_snv(51,:);
Y_Vorh_ergebnis=[];
for a=1:1:51;
    X_Vorh=X2_snv(a,:);
    Y_Vorh=Y_AP+(X_Vorh-X_AP)*b;
    Y_Vorh_ergebnis=[Y_Vorh_ergebnis,Y_Vorh];
end
```

Die Durchführung der SBC-Methode wird im Kapitel 3.1.3 an einem Beispiel im Detail erläutert.

6.4.4 Gütemaße

6.4.4.1 Bestimmtheitsmaß und Vorhersagemaß

Das Bestimmtheitsmaß R^2 stellt ein Gütemaß der Regression dar und zeigt den Anteil der mit dem Regressionsmodell erklärten Varianz an.

Bei der Erstellung der Regressionsmodelle wurden die sich abhängig von den versprühten Massen der Überzugszubereitungen y in der Intensität ändernden Spektren X gemessen und ausgewertet. Die Einzelmesswerte y_i (Masse der Stichprobe i) mit der Anzahl n haben den arithmetischen Mittelwert \bar{y} . Die berechnete, vom Modell vorhergesagte Masse der Überzugszubereitung wird mit \hat{y} bezeichnet. Dann stellt

$\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2$ den Anteil der Gesamtvarianz (engl.: *total sum of squares*, TSS) dar,

$\sum_{i=1}^n (\hat{y} - \bar{y})^2$ den Anteil der erklärten Varianz (engl.: *model sum of squares*, MSS) und

$\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y})^2$ den Anteil der unerklärten Varianz (engl.: *residual sum of squares*, RSS).

Die Gesamtvarianz TSS setzt sich aus MSS und RSS zusammen. Das Bestimmtheitsmaß R^2 ist nach Gleichung 26 definiert [100, 104]:

$$R^2 = \frac{MSS}{TSS} = 1 - \frac{RSS}{TSS} \quad 0 < R^2 < 1 \quad \text{Gleichung 26}$$

Die Beurteilung eines Validiermodells bzw. der Vorhersagegüte eines Modells basiert auf der Fehlerquadratsumme (engl.: *predictive sum of squares*, PRESS) [104] (Gleichung 27).

$$PRESS = \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2 \quad \text{Gleichung 27}$$

Mit PRESS wird beschrieben, wie gut das Modell an eine Stichprobe angepasst ist, die bei der Modellerstellung nicht berücksichtigt wurde, also bei einer Kreuzvalidierung jeder i -te Datenpunkt bei der Modellerstellung ausgelassen wurde.

Das Vorhersagemaß Q^2 wird zur Beurteilung der Güte des Kreuzvalidiermodells genutzt. Q^2 wird ähnlich zu R^2 berechnet (Gleichung 28), RSS wird jedoch durch PRESS ersetzt.

$$Q^2 = 1 - \frac{PRESS}{TSS} = \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_{i/i})^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2} \quad Q^2 < 1 \quad \text{Gleichung 28}$$

6.4.4.2 RMSE

Die mittleren Vorhersagefehler RMSE werden wie in Gleichung 29 angegeben berechnet.

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{n}} \quad \% \quad \text{Gleichung 29}$$

mit y_i als versprühte Masse der Überzugszubereitung, n der Anzahl gemessenen Werte und \hat{y}_i als der vom Modell vorhergesagten Masse.

6.4.5 Statistische Versuchsplanung

Die statistische Versuchsplanung wurde im Programm Modde[®] Pro 12.0.0.3292 (Sartorius Stedim Biotech, Umeå, Sweden) geplant und ausgewertet.

Es wurden drei Faktoren (Beladung der Coatertrommel (Bel), Sprütrate der Überzugszubereitung (Spr) und Umdrehungsgeschwindigkeit der Coatertrommel (Umd)) variiert, wobei sechs Axialpunkte eingeschlossen wurden und der Zentrumspunkt dreimal durchgeführt wurde (Abbildung 47). Die Auswahl der Faktorstufen wurde über einen möglichst großen Versuchsraum gewählt, um die Effekte zu maximieren. Da die Versuche an zwei Tagen durchgeführt wurden, erfolgte eine Blockeinteilung in zwei Blöcken.

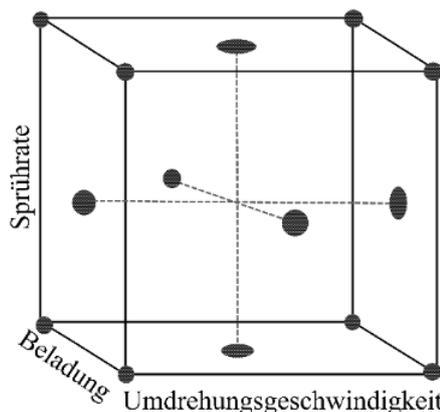


Abbildung 47: CCF-Versuchsplan, Faktoren: Beladung, Sprütrate und Umdrehungsgeschwindigkeit

Aufgrund der unterschiedlichen Faktorstufen bei der Durchführung der statistischen Versuchsplanung mussten verschiedene Massen der Überzugszubereitungen versprüht werden, um Tabletten gleicher Schichtdicken zu erhalten. Für die Modellerstellung wurden deshalb die relativen Massen als Referenzwerte verwendet. Eine Übersicht über die Versuche wird in Tabelle 26 gezeigt.

Tabelle 26: Reihenfolge der DoE-Versuche N1 bis N17 sowie Faktoren und Faktorstufen, Blockzuteilung, Sprühzeit und Durchsatzrate.

Versuch	Beladung /kg	Sprührate /g/min	Umdrehungs- geschwindigkeit /UpM	Block	Sprühzeit /min	Durchsatz- rate /kg/h
N1	12	100	15	1	18	27,7
N2	09	100	15	1	14	25,7
N3	15	80	18	1	29	25,0
N4	12	100	15	1	19	27,7
N5	15	120	12	1	19	33,3
N6	09	80	18	2	18	21,6
N7	12	80	15	2	23	24,0
N8	15	80	12	2	29	25,0
N9	09	120	12	2	13	27,0
N10	12	100	15	2	19	27,7
N11	09	80	12	2	18	21,6
N12	12	120	15	2	15	32,7
N13	12	100	12	2	19	27,7
N14	12	100	15	2	24	29,0
N15	15	120	18	2	20	33,3
N16	12	100	18	2	19	27,7
N17	09	120	18	2	13	27,0

Als Zielgrößen wurden die Variationskoeffizienten (V) des Farbtons (engl.: *hue*, H) und der Farbsättigung (engl.: *saturation*, S) sowie der Anteil der Ausreißer (A_{Anteil}) verwendet (Abschnitt 3.6.3). Da die Verteilung von A_{Anteil} rechtsverschoben war, wurden die Daten vor der Modellerstellung logarithmiert ($\log 10$). Die Daten wurden an ein multiples lineares Modell (MLR) mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ angepasst. Schrittweise wurde eine Rückwärtsregression durchgeführt, um hohe Vorhersagemaße (Q^2) zu erhalten.

7 Anhang

Folgende Tabelle (Tabelle 27) zeigt eine Übersicht über alle Versuche und die Ergebnisse der Arbeit. Sie beinhaltet die Versuchsbezeichnungen, die untersuchten Wellenzahlenbereiche und die Datenanalysemethoden. Die eingeklammerte Zahl nach *PLSR* gibt die Anzahl der im Modell enthaltenen latenten Variablen an. Mit der nach *UVDA* eingeklammerten Zahl wird die univariat ausgewertete Wellenzahl angegeben. Des Weiteren sind die Gütemaße R^2 (bei Kalibrierung berechnetes Bestimmtheitsmaß), R^2_{val} (bei externer Validierung berechnetes Bestimmtheitsmaß, Werte mit * gekennzeichnet) und das Vorhersagemass Q^2 angegeben. Außerdem werden die berechneten Fehler aus der Kalibrierung (RMSEC), interner Kreuz- (RMSECV) bzw. externer Validierung (RMSEV, Werte mit * gekennzeichnet) und der Vorhersagefehler (RMSEP) gezeigt. In der letzten Spalte sind die prozentualen Abweichungen der vorhergesagten Masse von der versprühten Masse zu Prozessende (Δ_{Ende}) dargestellt. Bei einer Überschätzung ist Δ_{Ende} positiv und bei einer Unterschätzung negativ.

Sind zwei Versuche (1 und 2) angegeben, wurde der erste Datensatz eines Versuchs als Kalibrierdatensatz verwendet, die Validierung wurde intern durchgeführt (Kreuzvalidierung) und der zweite Datensatz vorhergesagt. Bei drei Versuchen wurde der erste Datensatz zur Kalibrierung verwendet, der zweite zur (externen) Validierung und der dritte wurde vorhergesagt. Bei den Versuchen N wurden die Datensätze N1, N4 und N10 zur Erstellung der Kalibriermodelle verwendet und die restlichen Datensätze vorhergesagt.

Tabelle 27: Übersicht über alle durchgeführten Versuche, untersuchte Wellenzahlenbereiche, Datenanalysemethoden, Gütemaße R^2 , R^2 aus Validierung (gekennzeichnet mit *), Q^2 , RMSEC-, RMSECV-/V-, RMSEP- und Δ_{Ende} -Werte

Versuch	Bereich /cm ⁻¹	Methode	R ²	R ² _{val} */Q ²	RMSEC /%	RMSECV/V* /%	RMSEP /%	Δ_{Ende} /%
A1	150-1890	SBC	0,9998	-	1,34	-	2,00	+2,43
A2		PLSR (1)	0,9998	0,9998	0,36	0,36	3,09	+4,83
		UVDA (638)	0,9996	0,9996	0,58	0,58	2,97	+4,95
B1	150-1890	SBC	0,9996	-	0,85	-	0,96	-1,54
B2		PLSR (2)	0,9995	0,9995	0,65	0,65	4,56	-3,51
		UVDA (638)	0,9964	0,9963	1,75	1,79	2,35	-6,41
C1 C2	300-1700	<i>Modellerstellung nicht möglich</i>						
D1	300-1700	SBC	0,7084	-	19,07	-	208,16	-107,44
D2		PLSR (2)	0,9933	0,9911	2,58	2,91	9,35	-14,21
		UVDA (836)	0,9371	0,9340	7,83	7,94	26,04	-8,20
E1	300-1700	SBC	0,9975	-	1,78	-	2,93	-3,42
E2		PLSR (2)	0,9996	0,9996	0,59	0,59	3,77	+1,84

Anhang

Versuch	Bereich /cm ⁻¹	Methode	R ²	R ² _{val} */Q ²	RMSEC /%	RMSECV/V* /%	RMSEP /%	Δ _{Ende} /%	
		UVDA (638)	0,9994	0,9993	0,74	0,75	1,59	+0,53	
F1 F2	300-1700	SBC	0,9982	-	1,39	-	5,24	+10,48	
		PLSR (2)	0,9992	0,9992	0,81	0,82	1,72	+7,00	
		UVDA (638)	0,9988	0,9988	0,99	1,00	2,08	+7,90	
G1 G2	300-1700	SBC	0,9982	-	1,76	-	3,42	-2,80	
		PLSR (2)	0,9993	0,9741	0,80	0,80	2,54	-5,92	
		UVDA (638)	0,9982	0,9982	1,24	1,26	2,90	+1,87	
H1 H2 H3	300-800	SBC	0,9960	0,9942*	2,35	6,90*	4,24	+5,24	
	300-800	PLSR (2)	0,9997	0,9997*	0,50	0,96*	2,52	-2,52	
	300-1600	MCR	0,9997	0,9991*	0,49	1,61*	1,01	+1,61	
	300-1600	UVDA (638)	0,9997	0,9989*	0,52	0,97*	1,45	+3,17	
I1 I2 I3	300-1200	SBC	0,9643	0,9851*	7,78	13,91*	14,62	-16,01	
	300-800	PLSR (3)	0,9996	0,9995*	0,62	3,23*	1,42	+0,44	
	300-800	MCR	0,9871	0,9927*	3,38	7,46*	7,21	-1,19	
	300-1600	UVDA (640)	0,9982	0,9959*	1,26	5,12*	3,77	-17,65	
J1 J2 J3	300-800	SBC	0,2731	0,0781*	25,30	48,39*	13,69	-0,66	
	300-1200	PLSR (3 LV)	0,9958	0,9836*	2,00	8,96*	6,39	-4,14	
	300-1200	MCR	0,9819	0,9646*	4,00	7,91*	8,39	+8,41	
	300-1600	UVDA (642)	0,9543	0,9633*	6,45	8,03*	8,09	+2,16	
K1 K2 K3	300-1600	SBC	0,9436	0,7485*	9,40	16,11*	1,73	-1,73	
	300-1600	PLSR (3)	0,9958	0,9881*	2,02	5,90*	6,46	+0,55	
	300-1200	MCR	0,9513	0,9492*	6,79	6,94*	9,87	-0,80	
	300-1200	UVDA (642)	0,9988	0,9969*	0,99	4,65*	3,84	-2,32	
L1 L2 L3	300-1600	SBC	0,9911	0,9923*	2,81	10,21*	8,16	+0,86	
	300-1600	PLSR (3)	0,9988	0,9999*	1,05	6,44*	5,49	-10,95	
	300-800	MCR	0,9794	0,9730*	4,28	5,70*	7,53	-13,63	
	300-1200	UVDA (638)	0,9990	0,9967*	1,00	4,04*	4,52	-12,10	
M1 M2 M3	300-1200	SBC	0,9205	0,9115*	8,47	10,16*	8,34	-22,83	
	300-1200	PLSR (2)	0,9987	0,9972*	1,13	4,75*	1,66	+2,36	
	300-1200	MCR	0,9960	0,9970*	1,89	8,43*	5,55	+10,97	
	150-1890	UVDA (1424)	0,9941	0,9968*	2,30	1,77*	2,36	-1,17	
	380-1650	PLSR (2)	0,9989	0,9987	1,07	1,14	6,83	-11,19	
								2,54	+4,01
								20,15	+3,21
								7,00	-12,36
								2,43	-4,57
								6,55	+10,48

Versuch	Bereich /cm ⁻¹	Methode	R ²	R ² _{val} */Q ²	RMSEC /%	RMSECV/V* /%	RMSEP /%	Δ _{Ende} /%				
N1	380-1650	PLSR (2)					3,52	+6,38				
N2							4,41	+6,00				
N3							2,19	+4,62				
N4							1,79	+4,29				
N5							4,94	+8,44				
N6							4,17	+10,03				
N7							3,91	-3,53				
N8							2,09	+2,40				
N9							0,9862	0,9854	3,65	3,82	6,74	-13,38
N10									9,92	-18,60		
N11			UVDA (640)					22,22	-7,85			
N12								15,34	-22,60			
N13								8,38	-12,78			
N14								24,16	-31,74			
N15								2,27	-2,09			
N16								2,99	-5,54			
N17								3,89	+7,54			
								2,09	+4,03			
								11,70	-16,64			
								2,20	+2,78			
								5,81	+6,33			
								5,67	+7,82			
				UVDA (1596)	0,9810	0,9802	4,27	4,46	14,44	-33,67		
									10,88	-10,84		
									16,42	-7,28		
									4,34	-1,72		
									6,82	+7,55		
									8,73	-3,23		
							9,46	-1,89				
							11,13	-8,87				
							7,14	+13,98				
							3,67	+4,07				
							10,65	-2,16				
							8,63	-3,68				
						5,30	+7,74					
						6,13	+2,99					

Anhang

Versuch	Bereich /cm ⁻¹	Methode	R ²	R ² _{val*} /Q ²	RMSEC /%	RMSECV/V* /%	RMSEP /%	Δ _{Ende} /%	
O1	300-1600	PLSR (2)	0,9982	0,9977	2,50	2,92	3,00	-5,10	
O2							3,72	-4,56	
O3							3,48	-6,96	
O4							2,98	-5,39	
O5							2,90	-2,90	
O6							2,89	-1,30	
O7									
O8								3,30	-4,36
O9								3,32	-3,87
O10								3,85	-8,74
O11								4,39	-7,33
O12								3,89	-8,29

8 Literaturverzeichnis

1. Zhang, Y.; Dubé, M.A.; McLean, D.D. und Kates, M. (2003). Biodiesel production from waste cooking oil: Process design and technological assessment. *Bioresource Technology*, 89 (1): 1-16.
2. Thakur, R.K.; Vial, C. und Djelveh, G. (2003). Influence of operating conditions and impeller design on the continuous manufacturing of food foams. *Journal of Food Engineering*, 60 (1): 9-20.
3. Lee, S. (2016). Current FDA Perspective for Continuous Manufacturing. 2nd International Symposium on Continuous Manufacturing of Pharmaceuticals, Cambridge, Vereinigte Staaten von Amerika.
4. Chatterjee, S. (2012). FDA perspective on continuous manufacturing. IFPAC Annual Meeting, Baltimore, Vereinigte Staaten von Amerika.
5. Khinast, J. und Bresciani, M. (2017). Continuous Manufacturing: Definitions and Engineering Principles. In: P. Kleinebudde, J. Khinast, and J. Rantanen (Hrsg.), *Continuous Manufacturing of Pharmaceuticals*, John Wiley & Sons Ltd, Hoboken, Vereinigte Staaten von Amerika, 8-11.
6. FDA (2004). *Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century - a risk-based approach*. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Rockville, Vereinigte Staaten von Amerika.
7. FDA (2008). *Guidance for Industry: Q8 (Revision 2) Pharmaceutical Development*. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Rockville, Vereinigte Staaten von Amerika.
8. FDA (2005). *ICH Harmonised Tripartite Guideline: Q9 Quality risk management*. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Rockville, Vereinigte Staaten von Amerika.
9. FDA (2008). *Guidance for Industry: Q10 Pharmaceutical Quality System* U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Rockville, Vereinigte Staaten von Amerika.
10. Felton, L.A. (2007). Film coating of oral solid dosage forms. In: J. Swarbrick (Hrsg.), *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Informa Healthcare, New York, Vereinigte Staaten von Amerika, 1729-1747.
11. Joshi, S. und Petereit, H.U. (2013). Film coatings for taste masking and moisture protection. *International Journal of Pharmaceutics*, 457 (2): 395-406.
12. Tang, L.; Schwartz, J.B.; Porter, S.C.; Schnaare, R.L. und Wigent, R.J. (2000). Drug release from film-coated chlorpheniramine maleate nonpareil beads: effect of water-soluble polymer, coating level, and soluble core material. *Pharmaceutical Development and Technology*, 5 (3): 383-390.
13. Harris, M. und Ghebre-Sellassie, I. (2008). Aqueous Polymeric Coating for Modified-Release Oral Dosage Forms. In: L.A. Felton and J. McGinity (Hrsg.), *Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms*, Informa Healthcare, New York, Vereinigte Staaten von Amerika, 47-57.
14. Roy, G.M. (1994). Taste masking in oral pharmaceuticals. *Pharmaceutical Technology*, 18 (4): 84-84.
15. Ohmori, S.; Ohno, Y.; Makino, T. und Kashihara, T. (2005). Application of an electronic nose system for evaluation of unpleasant odor in coated tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 59 (2): 289-297.
16. Nyamweya, N.N. und Hoag, S.W. (2008). Aqueous Polymeric Coating for Modified-Release Oral Dosage Forms. In: L.A. Felton and J. McGinity (Hrsg.),

- Influence of coloring agents on the properties of polymeric coating systems, Informa Healthcare, New York, Vereinigte Staaten von Amerika, 171-202.
17. Zorll, U. (1979). Wirkungsweise der farbgebenden Komponenten in gefärbten Arzneimittelüberzügen. *Acta Pharmaceutica Technologica*, 25 (4): 283-300.
 18. Bauer, K.H.; Frömming, K.-H. und Führer, C. (2012). *Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie: Mit einer Einführung in die Biopharmazie*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, Deutschland, 512.
 19. Porter, S.C.; Verseput, R.P. und Cunningham, C.R. (1997). Process optimization using design of experiments. *Pharmaceutical Technology*, 21 (10): 60-71.
 20. Tobiska, S. (2002). Untersuchung und Modellierung von Coatingprozessen am Bohle Laborcoater BLC 5. Dissertation, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Deutschland.
 21. Chang, R.-K. und Leonzio, M. (1995). The Effect of Run Time on the Inter-Unit Uniformity of Aqueous Film Coating Applied to Glass Beads in a Hi-Coater. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 21 (16): 1895-1899.
 22. Kalbag, A.; Wassgren, C.; Sumana Penumetcha, S. und Pérez-Ramos, J.D. (2008). Inter-tablet coating variability: Residence times in a horizontal pan coater. *Chemical Engineering Science*, 63 (11): 2881-2894.
 23. Brock, D.; Zeitler, J.A.; Funke, A.; Knop, K. und Kleinebudde, P. (2014). Evaluation of critical process parameters for inter-tablet coating uniformity of active-coated GITS using Terahertz Pulsed Imaging. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 88 (2): 434-442.
 24. Brock, D.; Zeitler, J.A.; Funke, A.; Knop, K. und Kleinebudde, P. (2013). Evaluation of critical process parameters for intra-tablet coating uniformity using terahertz pulsed imaging. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 85 (3, Part B): 1122-1129.
 25. Just, S.; Toschkoff, G.; Funke, A.; Djuric, D.; Scharrer, G. et al. (2013). Optimization of the inter-tablet coating uniformity for an active coating process at lab and pilot scale. *International Journal of Pharmaceutics*, 457 (1): 1-8.
 26. Tobiska, S. und Kleinebudde, P. (2003). Coating uniformity and coating efficiency in a Bohle Lab-Coater using oval tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 56 (1): 3-9.
 27. Tobiska, S. und Kleinebudde, P. (2003). Coating uniformity: Influence of atomizing air pressure. *Pharmaceutical Development and Technology*, 8 (1): 39-46.
 28. Müller, J.; Brock, D.; Knop, K.; Zeitler, J.A. 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.
 29. Suzzi, D.; Toschkoff, G.; Radl, S.; Machold, D.; Fraser, S.D. et al. (2012). DEM simulation of continuous tablet coating: Effects of tablet shape and fill level on inter-tablet coating variability. *Chemical Engineering Science*, 69 (1): 107-121.
 30. Cunningham, C.; Hansell, J.; Nuneviller III, F. und Rajabi-Siahboomi, A.R. (2010). Evaluation of recent advances in continuous film coating processes. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 36 (2): 227-233.
 31. Crönlein, J.; Cunningham, C. und Nohynek, O. (2015). Evaluation of a continuous-cycled film coater in applying a high-solids coating formulation. *Tablets & Capsules*, 13 (7): 5.
 32. Skultety, P.; Rivera, D.; Dunleavy, J. und Lin, C. (1988). Quantitation of the amount and uniformity of aqueous film coating applied to tablets in a 24" Accela-Cota. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 14 (5): 617-631.

33. Kennedy, J.P. und Niebergall, P.J. (1997). Preliminary Assessment of an Image Analysis Method for the Evaluation of Pharmaceutical Coatings. *Pharmaceutical Development and Technology*, 2 (3): 205-212.
34. García-Muñoz, S. und Gierer, D.S. (2010). Coating uniformity assessment for colored immediate release tablets using multivariate image analysis. *International Journal of Pharmaceutics*, 395 (1): 104-113.
35. Ottavian, M.; Barolo, M. und García Muñoz, S. (2014). Multivariate Image and Texture Analysis to Investigate the Erosion Mechanism of Film-coated Tablets: An Industrial Case Study. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 9 (1): 5-15.
36. Šibanc, R.; Luštrik, M. und Dreu, R. (2017). Analysis of pellet coating uniformity using a computer scanner. *International Journal of Pharmaceutics*, 533 (2): 377-382.
37. Waßmann, G.; Kumpugdee-Vollrath, M. und Krause, J.-P. (2011). Einführung und Geschichte des Coatings. In: J.-P. Krause (Hrsg.), *Easy Coating*, Vieweg+Teubner Verlag, Wiesbaden, 1-7.
38. Cole, G. (1995). Introduction and overview of pharmaceutical coating. In: M. Aulton, G. Cole, and J. Hogan (Hrsg.), *Pharmaceutical Coating Technology*, Taylor & Francis, Bristol, Vereinigte Staaten von Amerika, 1-5.
39. Wurster, D.E. (1953). Method of applying coatings to edible tablets or the like. U.S. Patent 2,648,609.
40. Christensen, F.N. und Bertelsen, P. (1997). Qualitative Description of the Wurster-Based Fluid-Bed Coating Process. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 23 (5): 451-463.
41. Cahyadi, C.; Chan, L.W. und Heng, P.W.S. (2015). A comparative study between conventional pan coater and quasi-continuous small batch coater on the stability of tablets containing acetylsalicylic acid. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 90 (Anhang C): 30-37.
42. Cahyadi, C.; Koh, J.J.S.; Loh, Z.H.; Chan, L.W. und Heng, P.W.S. (2012). A Feasibility Study on Pellet Coating Using a High-Speed Quasi-continuous Coater. *AAPS PharmSciTech*, 13 (4): 1276-1286.
43. Müller, R. (2007). Systematische Untersuchungen zur Einstellung der Prozessparameter im Scale-Up Prozess für die Bohle Film Coater. Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Deutschland.
44. FDA (2004). Guidance for Industry: PAT - A framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing and quality assurance. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Rockville, Vereinigte Staaten von Amerika.
45. Kessler, R.W.; Kessler, W. und Zikulnig-Rusch, E. (2016). A Critical Summary of Spectroscopic Techniques and their Robustness in Industrial PAT Applications. *Chemie-Ingenieur-Technik*, 88 (6): 710-721.
46. Laske, S., Paudel, A., Scheibelhofer, O., Sacher, S., Hoermann, T. et al. (2017). A Review of PAT Strategies in Secondary Solid Oral Dosage Manufacturing of Small Molecules. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 106 (3): 667-712.
47. Peng, T.; Huang, Y.; Mei, L.; Wu, L.; Chen, L. et al. (2015). Study progression in application of process analytical technologies on film coating. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 10 (3): 176-185.
48. Vargas, J.M.; Nielsen, S.; Cárdenas, V.; Gonzalez, A.; Aymat, E.Y. et al. (2018). Process analytical technology in continuous manufacturing of a commercial pharmaceutical product. *International Journal of Pharmaceutics*, 538 (1): 167-178.
49. European Directorate for the Quality of Medicines (2017). <2.2.48> Raman-Spektroskopie. In: *Europäisches Arzneibuch*, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, Deutschland, 9. Grundwerk.

50. United States Pharmacopeial Convention (2017). <1120> Raman Spectroscopy. In: The United States Pharmacopoeia, Rockville, USA, 40. Ausgabe.
51. Jestel, N. (2010). Raman Spectroscopy. In: K.A. Bakeev (Hrsg.), Process Analytical Technology: Spectroscopic Tools and Implementation Strategies for the Chemical and Pharmaceutical Industries, John Wiley & Sons, Chichester, Vereinigtes Königreich, 195-231.
52. Fraser, S.J. und Gordon, K.C. (2014). Raman spectroscopy in the study of pharmaceuticals: the problems and solutions to sub-sampling and data analysis. *European Pharmaceutical Review*, 19 (1): 27-32.
53. Landsberg, G.S. (1928). Eine neue Erscheinung bei der Lichtzerstreuung in Kristallen. *Naturwissenschaften*, 16 (28): 557-558.
54. Raman, C.V. (1928). A new radiation. *Indian Journal of Physics*, 2: 387 - 398.
55. Immanuel, L.F. (2003). The discovery of combination scattering of light in Russia and India. *Physics-Uspekhi*, 46 (10): 1105.
56. Schnepel, F.M. (1980). Physikalische Methoden in der Chemie: Raman-Spektroskopie. *Chemie in unserer Zeit*, 14 (5): 158-167.
57. Romero-Torres, S.; Huang, J. und Hernandez, P. (2009). Practical considerations in PAT analyzer selection: NIR vs. Raman. *American Pharmaceutical Review*, 12 (7): 12-19.
58. Leipertz, A. (1981). Laser-Raman-Spektroskopie in der Wärme- und Strömungstechnik. *Physik in unserer Zeit*, 12 (4): 107-115.
59. Gu, X. und Jiang, W. (1995). Characterization of polymorphic forms of fluconazole using fourier transform Raman spectroscopy. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 84 (12): 1438-1441.
60. Da Silva, E.; Bresson, S. und Rousseau, D. (2009). Characterization of the three major polymorphic forms and liquid state of tristearin by Raman spectroscopy. *Chemistry and Physics of Lipids*, 157 (2): 113-119.
61. Tschauer, O. und Ma, C. (2017). IMA Commission on New Minerals, Nomenclature and Classification (CNMNC) Newsletter No. 35, Riesite, IMA 2015-110a. *Mineralogical Magazine*, 81 (1).
62. Balachandran, U. und Eror, N.G. (1982). Raman spectra of titanium dioxide. *Journal of Solid State Chemistry*, 42 (3): 276-282.
63. Grant, F. (1959). Properties of rutile (titanium dioxide). *Reviews of Modern Physics*, 31 (3): 646.
64. El Hagrasy, A.S. (2006). Application of Raman Spectroscopy for Quantitative In-Line Monitoring of Tablet Coating. *American Pharmaceutical Review*, 9(1): 40-45.
65. El Hagrasy, A.S.; 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.
66. Kauffman, J.F.; Dellibovi, M. und Cunningham, C.R. (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.
67. Nikowitz, K.; Foltmann, F.; Wirges, M.; Knop, K.; Pintye-Hódi, K. et al. (2013). Development of a Raman method to follow the evolution of coating thickness of pellets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 40 (8): 1005-1010.
68. McGoverin, C.M.; Rades, T. und Gordon, K.C. (2008). Recent pharmaceutical applications of Raman and terahertz spectroscopies. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 97 (11): 4598-4621.

69. Lauridsen, C.B.; Sanyova, J. und Simonsen, K.P. (2015). Raman analysis of complex pigment mixtures in 20th century metal knight shields of the order of the elephant. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 150: 54-62.
70. Scherrer, N.C.; Stefan, Z.; Françoise, D.; Annette, F. und Renate, K. (2009). Synthetic organic pigments of the 20th and 21st century relevant to artist's paints: Raman spectra reference collection. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 73 (3): 505-524.
71. Schulte, F.; Brzezinka, K.W.; Lutzenberger, K.; Stege, H. und Panne, U. (2008). Raman spectroscopy of synthetic organic pigments used in 20th century works of art. *Journal of Raman Spectroscopy*, 39 (10): 1455-1463.
72. Ropret, P.; Centeno, S.A. und Bukovec, P. (2008). Raman identification of yellow synthetic organic pigments in modern and contemporary paintings: Reference spectra and case studies. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 69 (2): 486-497.
73. Sodo, A.; Bicchieri, M.; Guiso, M.; Ricci, M. und Ricci, G. (2012). Raman investigations on marker pen inks. *Journal of Raman Spectroscopy*, 43 (11): 1781-1787.
74. Vandenabeele, P.; Hardy, A.; Edwards, H.G. und Moens, L. (2001). Evaluation of a principal components-based searching algorithm for Raman spectroscopic identification of organic pigments in 20th century artwork. *Applied Spectroscopy*, 55 (5): 525-533.
75. Romero-Torres, S.; Pérez-Ramos, J.D.; Morris, K.R. und Grant, E.R. (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.
76. Karunakaran, C.; Jayabharathi, J.; Sathishkumar, R. und Jayamoorthy, K. (2013). Interaction of fluorescent sensor with superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 110: 151-156.
77. Nishi, K.; Isobe, S.-I.; Zhu, Y. und Kiyama, R. (2015). Fluorescence-Based Bioassays for the Detection and Evaluation of Food Materials. *Sensors*, 15 (10): 25831.
78. Puchtler, H.; Sweat, F. und Gropp, S. (1967). An investigation into the relation between structure and fluorescence of azo dyes. *Journal of the Royal Microscopical Society*, 87 (3): 309-28.
79. Shi, D.; Sadat, M.E.; Dunn, A.W. und Mast, D.B. (2015). Photo-fluorescent and magnetic properties of iron oxide nanoparticles for biomedical applications. *Nanoscale*, 7 (18): 8209-8232.
80. Pelletier, M.J. (2003). Quantitative Analysis Using Raman Spectrometry. *Applied Spectroscopy*, 57 (1): 20-42.
81. Knop, K. und Kleinebudde, P. (2013). PAT-tools for process control in pharmaceutical film coating applications. *International Journal of Pharmaceutics*, 457 (2): 527-536.
82. Korasa, K. und Vrečer, F. (2017). Overview of PAT process analysers applicable in monitoring of film coating unit operations for manufacturing of solid oral dosage forms. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 111: 278-292.
83. Foltmann, F. (2015). Filmdickenbestimmung mittels in-line Raman Spektroskopie während der Pelletbeschichtung. Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Deutschland.

84. Romero-Torres, S.; Pérez-Ramos, J.D.; Morris, K.R. und Grant, E.R. (2005). Raman spectroscopic measurement of tablet-to-tablet coating variability. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 38 (2): 270-274.
85. 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.
86. 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.
87. Wirges, M.; Müller, J.; Kása, P.; Regdon, G.; Pintye-Hódi, K. et al. (2011). From Mini to Micro Scale—Feasibility of Raman Spectroscopy as a Process Analytical Tool (PAT). *Pharmaceutics*, 3 (4): 723-730.
88. Wirges, M.; Funke, A.; Serno, P.; Knop, K. und Kleinebudde, P. (2012). Monitoring of an Active Coating Process for Two-Layer Tablets-Model Development Strategies. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 102 (2): 556-564.
89. Wirges, M.; Funke, A.; Serno, P.; Knop, K. und Kleinebudde, P. (2011). Active coating of two-layer tablets - Raman spectroscopy as PAT tool for process monitoring. AAPS Annual Meeting, Washington DC, Vereinigte Staaten von Amerika.
90. 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 (Supplement C): 57-64.
91. Paudel, A.; Rajjada, D. und Rantanen, J. (2015). Raman spectroscopy in pharmaceutical product design. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 89: 3-20.
92. Kowalski, B.R. (1980). Chemometrics. *Analytical Chemistry*, 52 (5): 112-122.
93. Beebe, K.R.; Pell, R.J. und Seasholtz, M.B. (1998). Chemometrics: A Practical Guide Vol, 4, John Wiley & Sons, New York, Vereinigte Staaten von Amerika.
94. Danzer, K.; Hobert, H.; Fischbacher, C. und Jagemann, K. (2001). Chemometrik. Grundlagen und Anwendungen Vol, 1, Springer Verlag, Berlin, Deutschland, 408.
95. Wold, S. (1995). Chemometrics; what do we mean with it, and what do we want from it? *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 30 (1): 109-115.
96. Sharaf, M.A.; Illman, D.L. und Kowalski, B.R. (1986). Chemometrics: Chemical Analysis: A Series of Monographs on Analytical Chemistry and Its Applications Vol, 82, John Wiley & Sons, New York, Vereinigte Staaten von Amerika, 53-64.
97. Zhang, X.; Lionberger, R.A.; Davit, B.M. und Yu, L.X. (2011). Utility of Physiologically Based Absorption Modeling in Implementing Quality by Design in Drug Development. *The AAPS Journal*, 13 (1): 59-71.
98. Teżyk, M.; Jakubowska, E.; Milanowski, B. und Lulek, J. (2017). Implementation of quality by design approach in manufacturing process optimization of dry granulated, immediate release, coated tablets – a case study. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 43 (10): 1626-1636.
99. Charoo, N.A.; Shamsheer, A.A.; Zidan, A.S. und Rahman, Z. (2012). Quality by design approach for formulation development: a case study of dispersible tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 423 (2): 167-178.
100. Eriksson, L.; Johansson, E.; Kettaneh-Wold, N.; Wikström, C. und Wold, S. (2000). Design of experiments. Principles and Applications, Umetrics Academy, Malmö, Schweden, 172-174.
101. Kleppmann, W. (2016). *Versuchsplanung: Produkte und Prozesse optimieren*. . 9. Auflage. Carl Hanser Verlag GmbH Co KG, München, Deutschland.

102. Kutz, G.; Hausschildt, N. und Skala, M.A. (2011). Statistische Versuchsplanung zur Festlegung von Prozessparametern bei Filmüberzugsverfahren im Vertical Centrifugal Coater. *TechnoPharm*, 1 (2): 136-143.
103. Eriksson, L.; Byrne, T.; Johansson, E.; Trygg, J. und Vikström, C. (2013). *Multi- and megavariate data analysis basic principles and applications*. 3. Auflage. Umetrics Academy, Malmö, Schweden, 33-54.
104. Kessler, W. (2007). *Multivariate Datenanalyse: für die Pharma, Bio- und Prozessanalytik* Wiley VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Deutschland.
105. Famili, A.; Shen, W.-M.; Weber, R. und Simoudis, E. (1997). Data preprocessing and intelligent data analysis. *Intelligent Data Analysis*, 1 (1-4): 3-23.
106. Miller, C. (2010). *Chemometrics in Process Analytical Technology (PAT)*. *Process Analytical Technology: Spectroscopic Tools and Implementation Strategies for the Chemical and Pharmaceutical Industries*, ed. K.A. Bakeev Vol, 2, John Wiley & Sons, Wiltshire, Vereinigtes Königreich.
107. Huang, J.; Romero-Torres, S. und Moshgbar, M. (2010 01.10.2010). *Practical Considerations in Data Pre-treatment for NIR and Raman Spectroscopy*. [cited 2018, Available from: <http://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/116330-Practical-Considerations-in-Data-Pre-treatment-for-NIR-and-Raman-Spectroscopy/>].
108. Wirges, M. (2012). *Wirkstoffüberzug von OROS-Tabletten – In-line Prozessüberwachung mittels Raman Spektroskopie und ihr Transfer vom Labor zum Produktionsmaßstab*. Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Deutschland, 162.
109. Müller, J. (2010). *Ramanspektroskopie als PAT-Methode beim Coating von Tabletten im Trommelcoater*. Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Deutschland.
110. Rantanen, J. (2007). Process analytical applications of Raman spectroscopy. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 59 (2): 171-177.
111. Lavine, B.K. (1998). *Chemometrics*. *Analytical Chemistry*, 70 (12): 209-228.
112. Kalivas, J.H. (2005). Multivariate calibration, an overview. *Analytical Letters*, 38 (14): 2259-2279.
113. Wold, S.; Esbensen, K. und Geladi, P. (1987). *Proceedings of the Multivariate Statistical Workshop for Geologists and Geochemists* Principal component analysis. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 2 (1): 37-52.
114. Wold, S.; Sjöström, M. und Eriksson, L. (2001). PLS-regression: a basic tool of chemometrics. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 58 (2): 109-130.
115. Geladi, P. und Kowalski, B.R. (1986). Partial least-squares regression: a tutorial. *Analytica Chimica Acta*, 185: 1-17.
116. Wentzell, P.D. und Vega Montoto, L. (2003). Comparison of principal components regression and partial least squares regression through generic simulations of complex mixtures. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 65 (2): 257-279.
117. Cogdill, R.P. und Anderson, C.A. (2005). Efficient Spectroscopic Calibration Using Net Analyte Signal and Pure Component Projection Methods. *Journal of Near Infrared Spectroscopy*, 13 (3): 119-131.
118. Hisazumi, J. und Kleinebudde, P. (2017). In-line monitoring of multi-layered film-coating on pellets using Raman spectroscopy by MCR and PLS analyses. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 114: 194-201.
119. Sharma, S.; Goodarzi, M.; Wynants, L.; Ramon, H. und Saeys, W. (2013). Efficient use of pure component and interferent spectra in multivariate calibration. *Analytica Chimica Acta*, 778: 15-23.

120. Silva, A.F.T.; Sarraguça, M.C.; Ribeiro, P.R.; Santos, A.O.; de Beer, T. et al. (2017). Statistical process control of cocrystallization processes: a comparison between OPLS and PLS. *International Journal of Pharmaceutics*, 520 (1-2): 29-38.
121. de Juan, A.; Casassas, E. und Tauler, R. (2000). Soft modeling of analytical data. In: R.A. Meyers (Hrsg.), *Encyclopedia of Analytical Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, Vereinigte Staaten von Amerika, 9800-9837.
122. de Juan, A. und Tauler, R. (2003). Chemometrics applied to unravel multicomponent processes and mixtures: Revisiting latest trends in multivariate resolution. *Analytica Chimica Acta*, 500 (1): 195-210.
123. Garrido, M.; Rius, F.X. und Larrechi, M.S. (2008). Multivariate curve resolution–alternating least squares (MCR-ALS) applied to spectroscopic data from monitoring chemical reactions processes. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 390 (8): 2059-2066.
124. Jaumot, J.; Gargallo, R.; de Juan, A. und Tauler, R. (2005). A graphical user-friendly interface for MCR-ALS: a new tool for multivariate curve resolution in MATLAB. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 76 (1): 101-110.
125. Jaumot, J.; de Juan, A. und Tauler, R. (2015). MCR-ALS GUI 2.0: New features and applications. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 140: 1-12.
126. Kessler, W. und Kessler, R. (2010). Multivariate curve resolution – Integration von Wissen in chemometrische Modelle. *Chemie Ingenieur Technik*, 82 (4): 441-451.
127. Tauler, R. und Barceló, D. (1993). Multivariate curve resolution applied to liquid chromatography - diode array detection. *Trends in Analytical Chemistry*, 12 (8): 319-327.
128. Holden, C.A.; Hunnicutt, S.S.; Sánchez-Ponce, R.; Craig, J.M. und Rutan, S.C. (2003). Study of Complexation in Methanol/Water Mixtures by Infrared and Raman Spectroscopy and Multivariate Curve Resolution - Alternating Least-Squares Analysis. *Applied Spectroscopy*, 57 (5): 483-490.
129. Blanco, M.; Peinado, A. und Mas, J. (2005). Elucidating the composition profiles of alcoholic fermentations by use of ALS methodology. *Analytica Chimica Acta*, 544 (1): 199-205.
130. de Juan, A. und Tauler, R. (2006). Multivariate Curve Resolution (MCR) from 2000: Progress in Concepts and Applications. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 36 (3-4): 163-176.
131. Marbach, R. (2002). On Wiener filtering and the physics behind statistical modeling. *Journal of Biomedical Optics*, 7: 130-147.
132. Marbach, R. (2002). Useful new multivariate calibration technique and application to IR ATR paper coating measurement. *VTT Annual Report: Research Activities in Optoelectronics and Electronics Manufacturing 2001*: 49-53.
133. Möltgen, C.V.; Herdling, T. und Reich, G. (2013). A novel multivariate approach using science-based calibration for direct coating thickness determination in real-time NIR process monitoring. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 85 (3, Teil B): 1056-1063.
134. Marbach, R. (2005). A new method for multivariate calibration. *Journal of Near Infrared Spectroscopy*, 13 (5): 241-254.
135. Marbach, R. und Center, V.O.I. (2007). Multivariate Calibration: A Science-Based Method. *Pharmaceutical Manufacturing*, 42-46.
136. Marbach, R.; Lampen, P. und Heise, M. (2008). Near-Infrared Reflection Spectroscopy for Noninvasive Monitoring of Glucose - Established and Novel Strategies for Multivariate Calibration. *Handbook of Optical Sensing of Glucose in Biological Fluids and Tissues*, CRC press, Boca Raton, Vereinigte Staaten von Amerika, 115-156.

137. Kuligowski, J.; Quintás, G.; Garrigues, S. und de la Guardia, M. (2009). Chemometric extraction of analyte-specific chromatograms in on-line gradient LC-infrared spectrometry. *Journal of Separation Science*, 32 (23-24): 4089-4095.
138. Kuligowski, J.; Galera, M.M.; García, M.D.G.; Culzoni, M.J.; Goicoechea, H.C. et al. (2011). Science based calibration for the extraction of 'analyte-specific' HPLC-DAD chromatograms in environmental analysis. *Talanta*, 83 (4): 1158-1165.
139. Kuligowski, J.; Quintás, G.; Garrigues, S. und de la Guardia, M. (2010). Monitoring of polymerized triglycerides in deep-frying oil by on-line GPC-FTIR spectrometry using the science based calibration multivariate approach. *Chromatographia*, 71 (3-4): 201-209.
140. Marbach, R. (2010). Multivariate Kalibrierung, Selektivität und die SBC-Methode. *Chemie Ingenieur Technik*, 82 (4): 453-466.
141. Edwards, H.G.M.; Munshi, T. und Anstis, M. (2005). Raman spectroscopic characterisations and analytical discrimination between caffeine and demethylated analogues of pharmaceutical relevance. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 61 (7): 1453-1459.
142. Sütő, B.; Berkó, S.; Kozma, G.; Kukovecz, Á.; Budai-Szűcs, M. et al. (2016). Development of ibuprofen-loaded nanostructured lipid carrier-based gels: characterization and investigation of in vitro and in vivo penetration through the skin. *International Journal of Nanomedicine*, 11: 1201-1212.
143. Macdonald, A.M. und Wyeth, P. (2006). On the use of photobleaching to reduce fluorescence background in Raman spectroscopy to improve the reliability of pigment identification on painted textiles. *Journal of Raman Spectroscopy*, 37 (8): 830-835.
144. Thorley, F.C.; Baldwin, K.J.; Lee, D.C. und Batchelder, D.N. (2006). Dependence of the Raman spectra of drug substances upon laser excitation wavelength. *Journal of Raman Spectroscopy*, 37 (1-3): 335-341.
145. Lachenmeier, D.W. und Kessler, W. (2008). Multivariate Curve Resolution of Spectrophotometric Data for the Determination of Artificial Food Colors. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56 (14): 5463-5468.
146. Bell, S.E.J.; Beattie, J.R.; McGarvey, J.J.; Peters, K.L.; Sirimuthu, N.M.S. et al. (2004). Development of sampling methods for Raman analysis of solid dosage forms of therapeutic and illicit drugs. *Journal of Raman Spectroscopy*, 35 (5): 409-417.
147. Rossel, R.V.; Cattle, S.; Ortega, A. und Fouad, Y. (2009). In situ measurements of soil colour, mineral composition and clay content by vis-NIR spectroscopy. *Geoderma*, 150 (3): 253-266.
148. Dreu, R.; Toschkoff, G.; Funke, A.; Altmeyer, A.; Knop, K. et al. (2016). Evaluation of the tablets' surface flow velocities in pan coaters. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 106 (Anhang C): 97-106.
149. Fonteyne, M.; Soares, S.; Vercruyssen, J.; Peeters, E.; Burggraeve, A. et al. (2012). Prediction of quality attributes of continuously produced granules using complementary PAT tools. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 82 (2): 429-436.
150. Fonteyne, M.; Vercruyssen, J.; Díaz, D.C.; Gildemyn, D.; Vervaet, C. et al. (2013). Real-time assessment of critical quality attributes of a continuous granulation process. *Pharmaceutical Development and Technology*, 18 (1): 85-97.
151. Fonteyne, M.; Gildemyn, D.; Peeters, E.; Mortier, S.T.F.C.; Vercruyssen, J. et al. (2014). Moisture and drug solid-state monitoring during a continuous drying process using empirical and mass balance models. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 87 (3): 616-628.

152. Nagy, B.; Farkas, A.; Gyürkés, M.; Komaromy-Hiller, S.; Démuth, B. et al. (2017). In-line Raman spectroscopic monitoring and feedback control of a continuous twin-screw pharmaceutical powder blending and tableting process. *International Journal of Pharmaceutics*, 530 (1): 21-29.
153. Sharma, G. (2003). Color fundamentals for digital imaging. In: G. Sharma (Hrsg.), *Digital Color Imaging Handbook*, CRC press, Boca Raton, Vereinigte Staaten von Amerika,
154. 11664-4:2012-06, D.E.I. (2012). Farbmatrik - Teil 4: CIE 1976 L*a*b* Farbenraum (ISO 11664-4:2008).
155. Hoffmann, E.M.; Breitenbach, A. und Breitzkreutz, J. (2011). Advances in orodispersible films for drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 8 (3): 299-316.
156. Dixit, R.P. und Puthli, S.P. (2009). Oral strip technology: Overview and future potential. *Journal of Controlled Release*, 139 (2): 94-107.
157. Hotelling, H. (1931). The Economics of Exhaustible Resources. *Journal of Political Economy*, 39 (2): 137-175.
158. Hotelling, H. (1931). The Generalization of Student's Ratio. *Ann. Math. Statist.*, 2 (3): 360-378.

9 Danksagung

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Dr.h.c. Peter Kleinebudde, danke ich für die Aufnahme in einen ganz besonderen Arbeitskreis, die Überlassung eines interessanten und aktuellen Dissertationsthemas und die beste Betreuung, die man sich vorstellen kann. Vielen Dank, dass Sie sich immer Zeit genommen haben, diskussionsbereit sind und Fähigkeiten und Werte vermitteln, die nicht nur für den beruflichen Werdegang wichtig sind.

Meinem Mentor, Herrn Prof. Dr. Jörg Breitreutz danke ich für die Übernahme des Koreferats, seine stetige Hilfs- und Diskussionsbereitschaft und die vielen Anregungen und Fragestellungen. Beiden Professoren möchte ich für die Möglichkeit danken, zahlreiche Kurse und internationale Konferenzen besuchen zu dürfen, aus denen sich wertvolle Anregungen für diese Arbeit ergeben haben.

Der Firma L. B. Bohle Maschinen + Verfahren GmbH danke ich für die Finanzierung dieser Arbeit, die uneingeschränkte Bereitstellung von Geräten, Materialien und der Möglichkeit, erste Versuche an einer neuen Fertigungslinie durchführen zu dürfen. Das Bedienen der verschiedenen Geräte und die Herstellung der Tabletten wäre ohne die tatkräftige Unterstützung von Herrn Dr. Robin Meier, Andreas Altmeyer, Daniel Bexte, Philipp Harbaum, Andreas Teske und Dr. Hubertus Rehbaum nicht möglich gewesen. Im Besonderen danke ich Herrn Lorenz Bohle, der mit seinem Einsatz seine Vision verwirklicht hat und dieses Projekt ins Leben gerufen hat und mir die Möglichkeit gegeben hat, mich daran zu beteiligen zu können.

Meinem Co-Betreuer Herrn Dr. Klaus Knop danke ich für die vielen hilfreichen Diskussionen, Ratschläge, seinen zielführenden Antworten und das Korrekturlesen dieser Arbeit. Das Eis in Szeged wird mir in bester Erinnerung bleiben.

Den Firmen BASF SE, Colorcon® und Ashland Industries danke ich für das Bereitstellen der Überzugsmaterialien für die Versuche.

Der Firma Sensum d.o.o. danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung der bildanalytischen Messungen.

Herrn Stefan Stich möchte ich für seine ständige Ansprechbarkeit bei technischen Defekten der Geräte und seine stetige Hilfsbereitschaft danken. Deine spontanen Hilfeinsätze am Coater haben unzählige Coating-Versuche gerettet.

Frau Prof. Dr. Miriam Pein-Hackelbusch danke ich für einen unvergesslichen Abend, der zum Beginn dieser Arbeit geführt hat.

Dr. Rok Šibanc danke ich für seine Hilfe bei der Auswertung der bildanalytischen Ergebnisse.

Bei David Reiner bedanke ich mich für die Unterstützung bei den Mikroplattenlesermessungen und bei Tanja Knaab für die Fluoreszenzmessungen. Vielen Dank an Fedor Brack und Tomas Pioch für das geduldige Wiegen tausender Tabletten.

Danksagung

Bei allen genannten und weiteren Mitarbeitern des Instituts bedanke ich mich für die Erschaffung einer großartigen und konstruktiven Arbeitsatmosphäre, vielen schönen Momenten und für die erlebnisreichen gemeinsamen Konferenzreisen.

Bei Haress Mangal bedanke ich mich für die vielen schönen Erlebnisse beim gemeinsamen Projekt und das Erkunden von Ennigerloh. Ilias El Aita danke ich für seine immer positiven Worte zwischen Türen, Wänden und Telefonen und für seine Freundschaft. Meinen Bürokollegen Dr. Friederike Regier, Daniel Sieber, Bastian Hahn und Philipp Kiefer danke ich für die vielen lustigen Momente, einen guten Musikgeschmack und das Erschaffen einer sehr netten Büroatmosphäre. Dina Kottke danke ich für die schönen Erlebnisse zwischen Bergen und Teichen und für die erheiternden Gespräche bei langen Spaziergängen. Danke an Johanna Peters und Carolin Korte für die schönen Ausflüge nach GElsenkirchen. Bei den Wine-Wednesday Mädels bedanke ich mich für die wundervollen gemeinsamen (Feier-)Abende. Vielen Dank Kitty Csordás, Dr. Isabell Immohr, Yasmin Thabet, Dr. Carmen Stomberg, Dr. Sandra Meier, Dr. Friederike Regier und Josefine Pott für Eure Unterstützung innerhalb und außerhalb des Instituts und Eure Freundschaft. Dr. Julian Quodbach danke ich für seine lange Freundschaft und den schönen Momenten auch außerhalb der Institutszeit.

Sabrina, Mira, Jana, Claudi, Urška, Schiller und Kitty danke ich für ihre wertvolle Freundschaft und ihre Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt meiner lieben Familie und Rok für ihr Vertrauen. Ihr habt mich immer unterstützt und ermutigt und ich bin Euch sehr dankbar.

Shirin Barimani, Düsseldorf, April 2018

10 Erklärung

Hiermit erkläre ich gemäß §5 Absatz 1 der Promotionsordnung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf des Eides Statt, dass die Dissertation von mir selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe unter Beachtung der „Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“ erstellt worden ist und dass ich diese in der vorgelegten oder in ähnlicher Form noch bei keiner anderen Institution eingereicht habe.

Shirin Barimani

Düsseldorf, den 10.04.2018

