

**Raman-Spektroskopie zur Überwachung von
Überzugsprozessen: Optimierung und Erweiterung
der Anwendbarkeit**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Heinrich-Heine-Universität

vorgelegt von

Juliana Radtke

aus Essen

Düsseldorf, November 2019

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. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. h.c. Peter Kleinebudde
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz

Tag der mündlichen Prüfung: 28.01.2020

Publikationen

Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht.

veröffentlichte Manuskripte:

R. Meier, D. Bexte, J. Radtke, Kontinuierliche Direktverpressung eines hochdosierten Arzneistoffes, *TechnoPharm* 9, Nr. 2 (2019) 64-75.

- Eigenanteil: 30 %
- Erklärung zum Eigenanteil: JR war an der Durchführung der praktischen Versuche und an der Konzeption der Studie beteiligt. Sie hat die analytische Prüfung der Tabletten durchgeführt. DB war an der Durchführung der praktischen Versuche beteiligt. RM war an der Konzeption der Studie und an der Durchführung beteiligt. Außerdem hat er die Datenanalyse durchgeführt und das Manuskript verfasst.

J. Radtke, R. Wiedey, P. Kleinebudde, Effect of coating time on inter- and intra-tablet coating uniformity, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 137 (2019) 104970.

- Eigenanteil: 60 %
- Erklärung zum Eigenanteil: JR hat die praktischen Versuche durchgeführt. Sie hat den Großteil der Datenanalyse durchgeführt und war an der Konzeption der Studie beteiligt. RW hat die Auswertungs-Skripte in Python geschrieben und war ebenfalls an der Datenanalyse beteiligt. Das Manuskript wurde von JR verfasst. PK hat die Arbeit betreut. Er war an der Konzeption der Studie beteiligt und hat das Manuskript korrigiert.

J. Radtke, P. Kleinebudde, Real-time monitoring of multi-layered film coating processes using Raman spectroscopy, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* (eingereicht)

- Eigenanteil: 80 %
- Erklärung zum Eigenanteil: JR hat die praktischen Versuche durchgeführt. Sie hat die Datenanalyse durchgeführt, war an der Konzeption der Studie beteiligt und hat das Manuskript verfasst. PK hat die Arbeit betreut. Er war an der Konzeption der Studie beteiligt und hat das Manuskript korrigiert.

Vorträge

J. Radtke, P. Kleinebudde (2017): Development of an in-line Raman spectroscopy monitoring of multi-layered film coatings. 11th Annual PSSRC Symposium, Graz, Österreich

J. Radtke, P. Kleinebudde (2018): The Effect of Coating Time on the Inter-Tablet Coating Uniformity. 2. Symposium on Tableting Technology, Rosenberg, Deutschland

J. Radtke, P. Kleinebudde (2019): Monitoring of film coatings using differential Raman spectra: Predictions using one PLS-model for different cores. 13th Annual PSSRC Symposium, Düsseldorf, Deutschland

Posterbeiträge

J. Radtke, P. Kleinebudde (2018): Development of an in-line Raman spectroscopy monitoring of bi-layered film coatings. 11th PBP World-Meeting, Granada, Spanien

J. Radtke, P. Kleinebudde (2019): The Effect of Coating Time on Tablet Coating Uniformity. 3rd European Conference on Pharmaceutics, Bologna, Italien

J. Radtke, P. Kleinebudde (2019): In-line Raman spectroscopy monitoring of bi-layered film coating. PARTEC. International Congress on Particle Technology, Nürnberg, Deutschland

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Prozessanalytische Technologien	1
1.1.1	Hintergrund.....	1
1.1.2	Definition.....	1
1.1.3	Herausforderungen	2
1.1.4	Kontinuierliche Herstellung	2
1.2	Überziehen von Tabletten	4
1.2.1	Einleitung.....	4
1.2.2	Gründe für das Überziehen von Tabletten.....	5
1.2.3	Trommelcoating.....	5
1.2.4	Kritische Qualitätsattribute beim Überziehen von Arzneiformen	6
1.2.5	Inline-PAT Werkzeuge für Beschichtungsprozesse	8
1.3	Chemometrie.....	12
1.3.1	Einleitung.....	12
1.3.2	Gegenüberstellung von univariater- und multivariater Datenanalyse	12
1.3.3	Werkzeuge der multivariaten Datenanalyse	13
1.3.3.1	Hauptkomponentenanalyse, PCA	13
1.3.3.2	Regression der kleinsten Teilquadrate, PLSR.....	15
1.3.3.3	Multivariate Kurvenauflösung, MCR	16
1.3.4	Kalibrierung, Validierung und Anwendung von Modellen.....	18
1.3.5	Qualitätsparameter für die Modellerstellung.....	19
1.3.6	Vorbehandlung der Spektren	19
1.4	Raman-Spektroskopie	20
1.4.1	Grundlagen der Raman-Spektroskopie.....	20
1.4.2	Raman-Spektroskopie als PAT-Werkzeug.....	22
1.5	Mikro Computertomographie (X μ CT)	23

1.5.1	Grundlagen der Mikro Computertomographie (X μ CT)	23
1.5.2	Pharmazeutische Anwendungen	24
1.6	Titandioxid in Filmüberzügen	24
1.6.1	Allgemeines	24
1.6.2	Toxikologisches Potenzial von TiO ₂	25
1.6.3	Alternativen zu TiO ₂ in Überzugsformulierungen	27
2	Ziele der Arbeit	29
3	Ergebnisse und Diskussion	31
3.1	Coating Uniformity	31
3.1.1	Einleitung	31
3.1.2	CU _{inter}	31
3.1.3	Bestimmung der intra CU mittels X μ CT	37
3.1.4	Vergleich der Schichtdicken an Steg, Rand und Krümmung	39
3.1.5	Zusammenfassung	42
3.2	Vorhersage des Massenauftrags in einem semi-kontinuierlichen Beschichtungsprozess	43
3.2.1	Einleitung	43
3.2.2	Kalibrierung der PLSR-Modelle	44
3.2.3	Vorhersagen	46
3.2.4	Untersuchung der Raman-Signalstabilität	50
3.2.5	Zusammenfassung	52
3.3	Vorhersage mehrschichtiger Beschichtungsprozesse	53
3.3.1	Einleitung	53
3.3.2	PLSR-Modelle	54
3.3.2.1	Kalibrierung	54
3.3.2.2	Vorhersage	56
3.3.3	MCR-ALS Modelle	58
3.3.3.1	Kalibrierung	58

3.3.3.2	Vorhersage	59
3.3.4	Vergleich PLSR und MCR-ALS	61
3.3.5	Vorhersage der Filmdicke am Endpunkt	63
3.3.6	Implementierung einer Echtzeit-Prozesskontrolle.....	64
3.3.7	Optimierung der Echtzeit-Prozesskontrolle.....	65
3.3.8	Zerfall	67
3.3.9	Zusammenfassung	68
3.4	Abzug des Kernspektrums	69
3.4.1	Einleitung.....	69
3.4.2	Vergleich: Spektren der Kerne und der Überzugszubereitungen	70
3.4.3	Differenzspektrenbildung und Spektrennormalisierung.....	71
3.4.4	PLSR-Modelle: APE	73
3.4.4.1	Kalibrierung	73
3.4.4.2	Vorhersage	74
3.4.4.3	Vergleich verschiedener Normalisierungsmethoden	77
3.4.5	Inline-Anwendbarkeit.....	78
3.4.6	PLSR-Modelle: APP117.....	80
3.4.6.1	Kalibrierung	80
3.4.6.2	Vorhersage	82
3.4.7	Zusammenfassung	84
3.5	TiO ₂ -freie Überzugsformulierungen	85
3.5.1	Einleitung.....	85
3.5.2	Deckvermögen.....	86
3.5.2.1	Optische Betrachtung.....	86
3.5.2.2	Scan-Ergebnisse	88
3.5.3	Partikelgröße der Pigmente	91
3.5.4	Vergleich der Zerfallszeit	93
3.5.5	Vergleich des erzielten Lichtschutzes	95

3.5.6	Vergleich der Raman-Aktivität	98
3.5.7	Vorhersage TiO ₂ -freier Überzugsformulierungen.....	99
3.5.7.1	Vergleich der Modelle mit und ohne Differenzspektrenbildung	100
3.5.7.2	Einfluss der gewählten Fensterbreite	105
3.5.8	Zusammenfassung	110
4	Zusammenfassung	111
5	Summary	117
6	Experimenteller Teil.....	122
6.1	Übersicht: Beschichtungsversuche	122
6.2	Materialien	123
6.2.1	Zusammensetzung der Überzugsformulierungen.....	123
6.2.2	Zusammensetzung der verwendeten Kerne	125
6.2.3	Eigenschaften der verwendeten Kerne	127
6.3	Herstellungsmethoden.....	128
6.3.1	Herstellung von Tablettenkernen.....	128
6.3.1.1	ASS-Kerne	128
6.3.1.2	Diclofenac-Kerne	128
6.3.1.3	Nifedipin-Kerne	128
6.3.2	Herstellung der Überzugszubereitungen	129
6.3.3	Beschichtungsprozess	130
6.3.4	Herstellung von Filmen	133
6.4	Analytische Methoden	133
6.4.1	Methoden zur Schichtdickenbestimmung	133
6.4.1.1	Mikro Computertomographie (X μ CT)	133
6.4.1.2	Berechnung der theoretischen Schichtdicke	136
6.4.1.3	Konfokal chromatische Schichtdickenmessung.....	138
6.4.2	Heliumpyknometrie	139
6.4.3	Laserdiffraktometrie	139

6.4.4	Raman-Spektroskopie.....	140
6.4.4.1	Experimenteller Aufbau.....	140
6.4.4.2	Messparameter	141
6.4.4.3	Untersuchung der Langzeitstabilität des Raman-Messsignals.....	142
6.4.5	Bestimmung der inter CU.....	142
6.4.5.1	Auswahl der Prozessdauer und der Probenzeitpunkte	142
6.4.5.2	Probennahme und Massenanalyse	143
6.4.5.3	Bestimmung des Wassergehaltes	144
6.4.6	Bestimmung der intra CU.....	144
6.4.6.1	Auswahl der Prozessdauer und der Probenzeitpunkte	144
6.4.6.2	Bestimmung der intra CU mittels X μ CT	144
6.4.7	Bestimmung des FCR.....	144
6.4.7.1	Bestimmung des FCR mittels X μ CT	144
6.4.7.2	Bestimmung des FCR mittels konfokal chromatischer Sonde	145
6.4.8	Bildanalytische Bestimmung der Deckkraft.....	145
6.4.8.1	Messeinstellungen.....	145
6.4.8.2	Bildauswertung	146
6.4.9	Bestimmung des Einflusses der Deckkraft auf die Stabilität von Nifedipin-Kernen	147
6.4.9.1	Lagerung im Lichtschrank	147
6.4.9.2	Gehaltsbestimmungen.....	148
6.4.10	Bestimmung der Tabletten-Eigenschaften	148
6.4.10.1	Zerfall magensaftresistenter Tabletten.....	148
6.4.10.2	Zerfall schnellfreisetzend überzogener Tabletten.....	149
6.4.10.3	Friabilität.....	149
6.4.10.4	Abmessungen und Masse.....	149
6.5	Datenanalyse	150
6.5.1	Datenaufbereitung und Datenvorbehandlung	150

6.5.1.1	Ausreißeranalyse	150
6.5.1.2	Vorbehandlung der Spektren	150
6.5.1.3	Auswahl des spektralen Bereichs für die Modellbildung	151
6.5.2	Regression der kleinsten Teilquadrate (PLSR)	151
6.5.3	Multivariate Kurvenauflösung-(MCR-)ALS	152
6.5.4	Echtzeit-Vorhersage mittels SynTQ Software	152
6.5.5	Bestimmung der Modellgüte	153
7	Anhang	156
7.1	Übersicht	156
7.1.1	PLS-Modelle: Versuchsreihe I	156
7.1.2	PLS-Modelle: Versuchsreihe B	157
7.1.3	PLS-Modelle: Versuchsreihe C und D	157
7.1.4	PLS-Modelle: Versuchsreihe P	160
7.1.5	Ermittlung der Lab- und HSV-Werte: Versuchsreihe H	162
7.1.6	SEC-Werte der Vorhersagemodelle	165
8	Danksagung	168
9	Referenzen	171
10	Erklärung	180

Abkürzungsverzeichnis

ALS	Verfahren der alternierenden, kleinsten Quadrate (engl. Alternating Least Squares)
ANSES	französische Agentur für Lebensmittelsicherheit, Umwelt und Arbeitsschutz
APP117	AquaPolish® P white 014.117
APP123	AquaPolish® P white 014.123
CaCO ₃	Calciumcarbonat
CLP	Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung (engl. Classification, Labelling and Packaging)
CPE	Coating-Prozess-Effizienz
CU	Coating Uniformity
DEM	Diskrete-Elemente-Methode
ECHA	Europäische Chemikalienagentur
FDA	Food and Drug Administration
FCR	Kurvatur-Steg-Verhältnis (engl. Face-Centre Ratio)
LIBS	laserinduzierter Plasmaspektroskopie (Laser-induced breakdown spectroscopy)
MCC	mikrokristalline Cellulose
MCR	multivariate Kurvenauflösung (engl. Multivariate Curve Resolution)
MSS	Anteil der erklärten Varianz eines Modells (engl. Model Sum of Squares)
MVDA	multivariate Datenanalyse
NIR	Nahinfrarotspektroskopie
OCT	optische Kohärenztomographie (engl. optical coherence tomography)
PAT	Prozessanalytische Technologien
PCA	Hauptkomponentenanalyse (engl. Principle Component Analysis)
PLSR	Regression der kleinsten Teilquadrate (engl. Partial Least Squares Regression)
QbD	Qualität durch Design
RMSEC	Mittlerer Validierfehler (engl. Root Mean Square Error of Validation)
RMSEP	Mittlerer Vorhersagefehler (engl. Root Mean Square Error of Prediction)
RSS	unerklärte Varianz eines Modells (engl. Residual Sum of Squares)
SEC	Standardfehler der Kalibrierung (engl. Standard Error of Calibration)

SNV	Standard Normal Variate
SVD	Singularwertzerlegung (engl. Singular Value Decomposition)
TiO ₂	Titandioxid
TPI	Terahertz-gepulste Bildgebung (engl. Terahertz Pulsed Imaging)
TSS	Gesamtvarianz eines Modells (engl. Total Sum of Squares)
UVDA	univariate Datenanalyse
VK	Variationskoeffizient
X _μ CT	Mikro Computertomographie

1 Einleitung

1.1 Prozessanalytische Technologien

1.1.1 Hintergrund

Prozessanalytische Technologien (PAT) sollen durch Optimierung, Analyse und Kontrolle von Herstellungsprozessen zu einer Erhöhung der Produktqualität führen [1]. Konventionell erfolgt die Herstellung von Arzneimitteln in der pharmazeutischen Industrie im Chargen-Verfahren, wobei die Qualität durch die Entnahme und die Testung von Proben während des Prozesses und zusätzliche Endkontrollen sichergestellt werden soll. Die pharmazeutische Industrie zeigte sich in der Vergangenheit eher konservativ und zurückhaltend gegenüber der Einführung neuer innovativer Systeme zur Prozesskontrolle. Dies wird meist mit einer starken behördlichen Regulierung begründet, durch welche jede Veränderung des Prozesses weitreichende Folgen mit sich bringen kann. So können Veränderungen im Produktionsprozess zu einer Anpassung im Zulassungsdossier führen, was wiederum den Nachweis der unveränderten Produktqualität und eine neue Validierung erforderlich machen kann. Um der beschriebenen Zurückhaltung entgegenzuwirken startete die Food and Drug Administration (FDA) im Jahr 2004 eine Initiative für die pharmazeutische Industrie, welche Anreize zur Prozessoptimierung durch den Einsatz innovativer Technologien schaffen soll [1].

1.1.2 Definition

In einer FDA Richtlinie aus dem Jahr 2004 wird PAT als „ein System für Design, Analyse und Kontrolle des Herstellungsprozesses durch zeitnahe Messungen [...] kritischer Qualitäts- und Leistungsattribute von Ausgangsmaterialien und Zwischenprodukten [...] mit dem Ziel der Sicherstellung der finalen Produktqualität“ definiert [2].

PAT-Werkzeuge lassen sich gemäß Richtlinie in folgende Kategorien einteilen:

- Multivariate Werkzeuge für Design, Datenerhebung und Analyse
- Werkzeuge zur Prozessanalyse
- Werkzeuge zur Prozessregelung
- Werkzeuge zum kontinuierlichen Aufbau und zur Weitergabe von Wissen.

In der Regel ist eine Kombination aus einigen oder allen dieser Werkzeuge notwendig um die Anforderungen der Richtlinie für einen vollständigen Herstellungsprozess oder auch nur für den Betrieb einer einzelnen Anlage zu erfüllen. Das macht PAT zu einem umfangreichen System aus sowohl geeigneten Werkzeugen als auch verschiedenen multivariaten Analysemethoden. In der Richtlinie wird betont, dass die beschriebenen Werkzeuge auch in der Lage sein müssen, die Qualität von Ausgangsstoffen und Zwischenprodukten zu gewährleisten. Durch die Implementierung innovativer PAT-Werkzeuge bereits während der Prozessentwicklung und in bereits bestehende Prozesse kann das Prozessverständnis kontinuierlich verbessert werden.

1.1.3 Herausforderungen

Bei der Implementierung von Prozessanalytischen Technologien gibt es neben den bereits genannten regulatorischen Hindernissen mehrere Herausforderungen, welche deren breite praktische Anwendung erschweren. Durch den Einsatz verschiedener Werkzeuge an unterschiedlichen Stellen des Produktflusses werden große Datenmengen erzeugt, die analysiert und miteinander in Bezug gesetzt werden müssen. Große Datenmengen erfordern zunächst ein Datenmanagementsystem. Die erzeugten Daten müssen lückenlos gespeichert werden. Das Managementsystem muss außerdem eine Zugangskontrolle und Datenintegrität sicherstellen. Hinzu kommt, dass die Auswertung solcher Datenmengen sowohl ein hohes Prozessverständnis als auch Erfahrung mit multi- und univariater Datenanalyse erfordert. Hier ist speziell ausgebildetes Personal unablässig. Gerade die Auswahl geeigneter PAT-Werkzeuge und deren Implementierung in einen Prozess stellt eine hohe Herausforderung dar. Hinzu kommt die Überwachung jedes Messinstrumentes unter Einbeziehung seines Kalibrier- und Konfigurations-Status. Neben teuren Messinstrumenten ist also auch ein Team von spezialisierten Experten unerlässlich, was eine finanzielle Hürde darstellt. Ziel ist es, das Prozessverständnis kontinuierlich zu erweitern und somit ist die Entwicklung des PAT Systems für einen Prozess nie abgeschlossen. Vielmehr ist eine andauernde Weiterentwicklung unter Einbezug aller Daten gefordert, was nur durch den permanenten Einbezug und die kontinuierliche Reevaluierung durch ein Expertenteam sichergestellt werden kann.

1.1.4 Kontinuierliche Herstellung

PAT-Werkzeuge spielen für die Realisierung einer kontinuierlichen Herstellung eine wichtige Rolle. In der pharmazeutischen Industrie kann derzeit ein Umdenken beobachtet werden, welches die traditionelle Herstellung von Arzneimitteln im Chargenbetrieb infrage

stellt. Kontinuierliche Prozesse sind durch eine dauerhafte Materialzuführung definiert. Die Zugabe von neuem Material und die Entnahme von prozessiertem Material erfolgt demnach zeitgleich. Eine Unterteilung in Chargen ist folglich nicht mehr möglich. Neben solchen kontinuierlichen Herstellungsprozessen sind auch semi-kontinuierliche Herstellungsprozesse zu nennen, welche eine zeitlich begrenzte semi-kontinuierliche Produktion darstellen. Wird dem Chargenprozess während der Verarbeitung Material zugefügt, so spricht man von einem semi-Chargenprozess [3, 4]. Typische Beispiele sind das Überziehen von Tabletten mit einem Filmbildner oder die Granulation in einem Schnellmischer. Hier wird ein Großteil des zu verarbeiteten Materials zuvor in den Prozess geladen (Tabletten bzw. Pulvermischung) und während des Prozesses wird weiteres Material hinzugefügt (Filmbildner bzw. Granulierflüssigkeit). Das Bestreben der pharmazeutischen Industrie, traditionelle Herstellungsprozesse auf den kontinuierlichen Ansatz umzustellen, sollte durch zwei Veröffentlichung der FDA in den Jahren 2012 und 2016 gefördert werden [3, 5].

Durch kontinuierliche Herstellung sollen die Produktqualität erhöht und Produktionskosten verringert werden. Dabei weist die kontinuierliche Herstellung viele Vorteile gegenüber dem traditionellen Herstellungsansatz auf. So sind hier häufig insgesamt weniger Verfahrensschritte bis zur Fertigstellung des finalen Produktes notwendig. Für Entwicklung und Produktion können die gleichen Geräte verwendet werden, da die Menge des hergestellten Produktes bei der kontinuierlichen Herstellung vorrangig über die Laufzeit gesteuert wird. Dadurch entfallen außerdem die häufig auftretenden Probleme bei der Überführung des Prozesses vom Entwicklungs- in den Produktionsmaßstab („Scale up“). Auch durch das Ausbleiben des Reinigungsschrittes zwischen einzelnen Chargen wird die Wirtschaftlichkeit erhöht. Kommt es während einer kontinuierlichen Produktion zu Problemen, so kann der von diesen Problemen betroffene Produktanteil identifiziert und verworfen werden. Bei der traditionellen Chargen-Herstellung muss bei Problemen häufig die komplette Charge verworfen werden. So liegt auch hier ein wirtschaftlicher Vorteil bei der kontinuierlichen Herstellung [6].

Die kontinuierliche Herstellung ist als wichtiger Bestandteil des Quality-by-Design- (QbD) -Konzeptes der FDA anzusehen [1]. Nach diesem Konzept kann Qualität nicht nachträglich in Produkte hineingeprüft werden, sondern sollte bereits während der Herstellung in das Produkt eingebaut bzw. integriert sein. Für die industrielle Praxis bedeutet dies, dass Herstellprozesse kontinuierlich mit geeigneten Methoden überwacht

und die erhobenen Prozessdaten zeitgleich ausgewertet werden sollen. Durch die vorherige Festlegung von Grenzen für die verschiedenen Qualitätsmerkmale kann die Herstellung eines Produktes mit der gewünschten Qualität schon während des Prozesses sichergestellt werden. Das Endziel des QbD-Konzeptes ist eine parametrische Freigabe des finalen Produktes ohne die Notwendigkeit einer Endkontrolle. Dies macht die Integration verschiedener PAT-Werkzeuge in kontinuierliche Prozesse für die Überwachung der Qualitätsmerkmale unablässig und ist als wichtige Voraussetzung das Erreichen des Endziels anzusehen.

1.2 Überziehen von Tabletten

1.2.1 Einleitung

Überzogene Arzneiformen bestehen aus einem Kern, welcher mit einer gleichmäßigen Schicht überzogen ist [7]. Im Folgenden werden die Begriffe „Überziehen“, „Beschichten“ und „Coaten“ synonym für das Aufbringen dieser Schicht auf einen Kern verwendet. Im Europäischen Arzneibuch werden neben nicht überzogenen Tabletten überzogene Tabletten, magensaftresistente Tabletten und Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung aufgeführt [8] (Monographie Tabletten, 9.3/0478). Dabei schließen Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung Tabletten mit verlängerter Freisetzung (Retardtabletten), Tabletten mit verzögerter Freisetzung und Tabletten mit pulsatiler Freisetzung mit ein. Filmüberzüge bestehen im Wesentlichen aus Polymeren, welche in Form von Lösungen oder Dispersionen mit darin gelösten oder suspendierten Hilfsstoffen auf die Tablettenkerne aufgetragen werden. Durch Abtrocknen des Lösungs- oder Dispersionsmittels verbleiben die Polymere, zusammen mit den verwendeten Hilfsstoffen, als gleichmäßige Filmhülle auf den Kernen. Je nachdem ob es sich um Polymerlösungen oder –dispersionen handelt, erfolgt die Filmbildung nach verschiedenen Mechanismen. Nachdem das Lösungsmittel abgetrocknet ist, verbleibt eine gleichmäßige, zusammenhängende Polymerhülle auf den Kernen. Aus Lösungen entstehen Filme durch Zusammenfließen des Flüssigkeitsfilms auf der Tablettenoberfläche mit anschließender Eindickung der Polymerlösungen über einen Gelzustand. Damit aus Dispersionen ein Film entsteht, müssen die Filmbildnerpartikel miteinander koaleszieren, was durch Temperaturen oberhalb der Mindestfilmbildungstemperatur sichergestellt werden kann. Die Masse der trockenen Überzüge in Bezug auf die Kernmasse beträgt dabei im Allgemeinen 5-15 % [9]. In der Praxis ist jedoch, gerade für den Auftrag eines nicht-funktionellen Überzügen, häufig ein Massenauftrag von 3-4 % ausreichend. Trotz der

erhöhten Löslichkeit von Polymeren in organischen Lösungen werden vor allem wässrige Formulierungen eingesetzt. Als Begründung hierfür sind neben toxikologischen Bedenken auch Umweltschutzgründe und die Explosionsgefahr der organischen Lösungsmittel zu nennen.

1.2.2 Gründe für das Überziehen von Tabletten

Tabletten werden aus verschiedenen Gründen überzogen. Dabei sind vor allem folgende Funktionen eines Überzugs zu nennen [7, 10]:

- Schutz der Wirkstoffe gegen Luftsauerstoff, Luftfeuchtigkeit und Licht
- Erhöhung der mechanischen Stabilität
- Schutz des Wirkstoffes gegen Verdauungssäfte
- Schutz der Magen- und Mundschleimhaut vor aggressiven Wirkstoffen
- Steuerung der Wirkstofffreisetzung
- Überdecken eines unangenehmen Geruches oder Geschmacks
- erleichtertes Schlucken durch glatte Oberflächenbeschaffenheit
- erhöhte Patientensicherheit durch bessere Unterscheidbarkeit (verschiedene Farben des Überzugs)
- Trennung inkompatibler Arzneistoffe oder Trennung inkompatibler Arznei- und Hilfsstoffe
- ästhetische Gründe (Farbe, Glanz)

1.2.3 Trommelcoating

Überzugsprozesse können in drei Grundoperationen unterteilt werden: Sprühen, Mischen und Trocknen. Beim Trommelcoating werden die Tablettenkerne in einer rotierenden Trommel besprüht. Abbildung 1 zeigt den schematischen Aufbau eines Trommelcoaters. Dabei wird die Überzugslösung/ -dispersion über eine Sprühdüse fein vernebelt auf die Tabletten aufgetragen. Eine gute Durchmischung des Tablettenbetts in der rotierenden Trommel wird über integrierte Schikanen sichergestellt.

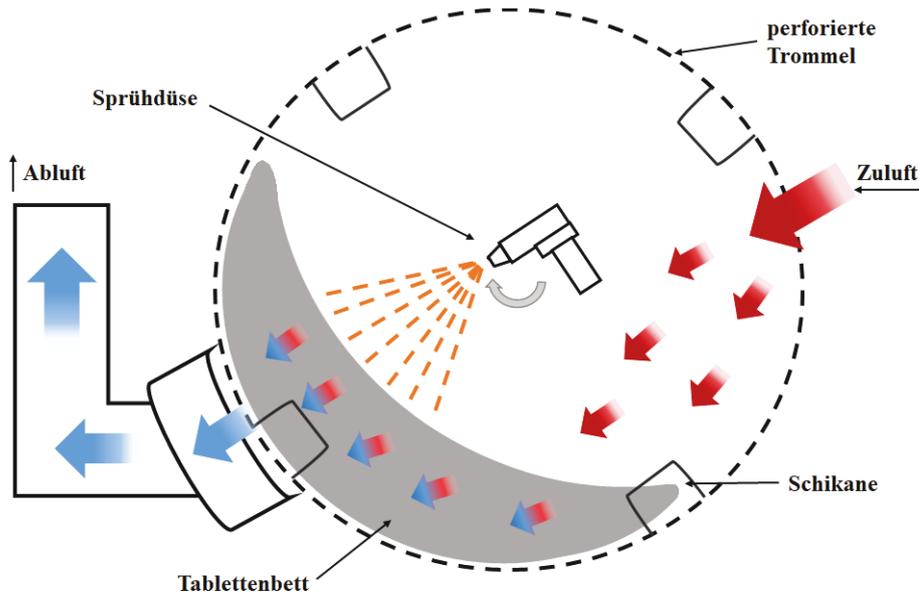


Abbildung 1: Trommelcoater, skizzierte Darstellung.

Die Trocknung erfolgt über warme Trocknungsluft, welche durch die Löcher der perforierten Trommel durch das Tablettenbett geleitet und anschließend dem Prozess entzogen wird. Dabei ist die genaue Luftführung je nach Gerätehersteller unterschiedlich.

1.2.4 Kritische Qualitätsattribute beim Überziehen von Arzneiformen

Unter kritischen Qualitätsattributen werden festgelegte chemische, physikalische oder biologische Eigenschaften eines Endproduktes bezeichnet. Sie werden definiert, um die gleichbleibende Qualität des jeweiligen Endproduktes sicherzustellen. So werden auch zur Beurteilung der Qualität von Überzugsprozessen verschiedene kritische Qualitätsattribute herangezogen.

Die Coating-Effizienz oder auch Coating-Prozess-Effizienz (CPE) ist gemäß Gleichung 1 definiert als der Quotient zwischen der theoretisch annehmbaren Massenzunahme (m_t) und der tatsächlichen Massenzunahme (m_p) der überzogenen Tabletten [11].

$$\text{CPE} = \frac{m_p}{m_t} * 100 \% \quad \text{Gleichung (1)}$$

Es werden Werte nahe 100 % angestrebt, da eine hohe CPE eine hohe Prozesseffizienz und einen geringen Sprühverlust indiziert.

Bei der Betrachtung der Gleichmäßigkeit des Überzuges (Coating Uniformity, CU) wird zwischen der inter CU und der intra CU unterschieden. Dabei stellt die CU einen eher un-intuitiven Begriff dar, da eine hohe CU keine hohe Gleichmäßigkeit, sondern eine hohe

Ungleichmäßigkeit des Films beschreibt. Die inter CU wird im Folgenden als CU_{inter} bezeichnet und die intra CU als CU_{intra} . Die Variabilität der aufgetragenen Überzugsmasse auf verschiedene Tabletten innerhalb einer Charge wird durch die CU_{inter} angegeben [12]. Diese lässt sich als Variationskoeffizient der Überzugsmasse aller Tabletten berechnen:

$$CU_{inter} = \frac{s}{\bar{m}_c} = \frac{\sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (m_{c,i} - \bar{m}_c)^2}}{\bar{m}_c} \quad \text{mit} \quad \bar{m}_c = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n m_{c,i} \quad \text{Gleichung (2)}$$

Wobei s die Standardabweichung der aufgetragenen Überzugsmasse pro Tablette, \bar{m}_c die mittlere Auftragsmasse pro Tablette, n die Anzahl der Tabletten und $m_{c,i}$ die aufgetragene Masse auf Tablette i beschreiben. Experimentell lässt sich CU_{inter} aus einer Stichprobe angemessener Größe bestimmen, welche während oder nach dem Beschichtungsprozess entnommen wird. Durch Auswiegen dieser Kerne vor und nach dem Überzugsprozess lässt sich die aufgetragene Masse der einzelnen Kerne bestimmen [13, 14]. Eine andere Möglichkeit zur Bestimmung der CU_{inter} ist die Untersuchung des Arzneistoffgehaltes von Tabletten mit wirkstoffhaltigen Überzug [15] oder das Hinzufügen eines UV-Markers zur Überzugzubereitung [16]. Mittels laserinduzierter Plasmaspektroskopie (Laser-induced breakdown spectroscopy, LIBS) konnte die CU_{inter} auf Grundlage der Filmdicke bestimmt werden [17, 18]. Auch verschiedene Simulationsansätze wurden entwickelt um den Verlauf und die resultierende CU_{inter} während und am Ende von Beschichtungsprozessen nachzubilden. Hier ist insbesondere die Diskrete-Elemente-Methode (engl. Discrete Element Method, DEM) [19, 20] und die Monte-Carlo-Methode [21] zu nennen.

In Experimenten konnte gezeigt werden, dass die aufgetragene Überzugsmasse und die Standardabweichung im Laufe des Beschichtungsprozesses linear ansteigen [14, 22]. Aus Simulationsversuchen ergab sich die Annahme, dass die CU_{inter} umgekehrt proportional zur Wurzel der Sprühdauer abfällt [19, 21, 23, 24]:

$$CU_{inter} \propto \frac{1}{\sqrt{t}} \quad \text{Gleichung (3)}$$

Müller et al. stellten dieser Annahme die Hypothese entgegen, dass CU_{inter} nach einer ausreichend langen Prozesszeit einen Residualwert erreicht [14]. In zahlreichen Versuchen wurde der Einfluss verschiedener Prozessparameter auf die CU_{inter} untersucht, wobei die Ergebnisse in Abhängigkeit vom untersuchten Versuchsraum nicht immer einheitlich waren. Nach Porter et al. hat die Drehgeschwindigkeit der Coatertrommel den höchsten

Einfluss auf die CU_{inter} gefolgt von der Sprühdüse, der Zulufttemperatur und der Anzahl der Sprühdüsen [11]. In anderen Studien zeigten die Anzahl der Sprühdüsen [25] oder die Sprühdüse [26] den höchsten Einfluss auf die CU_{inter} . Dabei konnte die Variabilität zwischen den Tabletten auch durch eine höhere Anzahl an Sprühdüsen gesenkt werden [26]. Es wurde gezeigt, dass die CU_{inter} bei einer Erhöhung der Trommelgeschwindigkeit abnimmt [27]. Dies wird mit der besseren Durchmischung des Tablettenbetts begründet, welche vorrangig durch die Trommelgeschwindigkeit bestimmt wird [20]. Die unterschiedlichen Ergebnisse müssen unter Berücksichtigung der verschiedenen Versuchsräume, der Unterschiede in den Chargengrößen (Porter: 15 kg, Just: 10-30 kg, Boehling: 240-260 kg) und in den Probengrößen (Porter: 100, Just: 10-30, Boehling: 10-30) betrachtet werden.

Die CU_{intra} beschreibt die Gleichmäßigkeit des Films auf einer einzelnen Tablette. Sie wird als Quotient der Standardabweichung der Filmdicke s_h zur mittleren Filmdicke über die gesamte Tablettenfläche $\bar{\mu}_t$ definiert:

$$CU_{\text{intra}} = \frac{s_h}{\bar{\mu}_t} = \frac{\sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (\mu_{c,i} - \bar{\mu}_c)^2}}{\bar{\mu}_c} \quad \text{mit} \quad \bar{\mu}_c = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \mu_{c,i} \quad \text{Gleichung (4)}$$

Wobei $\mu_{c,i}$ eine punktuelle Filmdicke der Tablette i und $\bar{\mu}_c$ die durchschnittliche Filmdicke der Tablette i angeben. Die CU_{intra} kann durch Terahertz-gepulste Bildgebung (engl. terahertz pulsed imaging, TPI) [28, 29], optische Kohärenztomographie (engl. optical coherence tomography, OCT) [30,31], Nahinfrarotspektroskopie (NIR) [31], LIBS [16, 17] und Mikrocomputertomographie [33] bestimmt werden. Auch hier wurde ein linearer Anstieg der Schichtdicke und der Standardabweichung beobachtet und eine umgekehrt proportionale Abnahme zu $\frac{1}{\sqrt{t}}$ beschrieben [34, 35].

1.2.5 Inline-PAT Werkzeuge für Beschichtungsprozesse

In der Vergangenheit wurden verschiedene PAT-Werkzeuge erfolgreich in Beschichtungsprozesse integriert. Für eine erfolgreiche inline-Implementierung sollte das Werkzeug schnelle, zerstörungsfreie Messungen ohne Probenvorbereitungen ermöglichen. Zu nennen sind NIR-Spektroskopie, Raman-Spektroskopie, TPI, OCT und bildanalytische Analysemethoden.

Die NIR-Spektroskopie arbeitet mit Wellenlängen von 780 bis 2500 nm. Für feste Arzneiformen werden die Spektren in der Regel im Reflexionsmodus aufgenommen. Dabei kann die NIR-Sonde entweder in das Tablettenbett eintauchen [36] oder in einem

definierten Abstand über dem Tablettenbett installiert werden [32, 37, 38]. Die NIR-Spektroskopie wurde erfolgreich von verschiedenen Forschungsgruppen verwendet, um die Filmdicke und den Endpunkt des Prozesses vorherzusagen [4]. Ein großer Vorteil ist außerdem, dass neben der Schichtdicke auch der Feuchtigkeitsgehalt der Arzneiform bestimmt werden kann.

Die physikalischen Grundlagen der Raman-Spektroskopie werden in Kapitel 1.4 erläutert, daher wird hier nicht näher auf diese eingegangen. Da die Peak-Intensität mit dem Gehalt eines Analyten korreliert, können Raman-spektroskopische Messungen zur quantitativen Bestimmung verwendet werden. Erste inline-Ramanmessungen während eines Trommelcoatingprozesses wurden von Hagrasy et al. im Jahr 2006 durchgeführt [39]. Romero-Torres et al. verwendeten die Raman-Spektroskopie ebenfalls im Jahr 2006 um die Schichtdicke von Tabletten mit einem farbigen Überzug vorherzusagen. Dabei wurde die Schichtdicke mit Fehlern von etwa 4 μm vorhergesagt, allerdings waren die Vorhersagen auf Schichtdicken zwischen 50 und 151 μm beschränkt. Außerdem handelte es sich nicht um wirkliche inline Messungen während eines Beschichtungsprozesses. Stattdessen wurden unterschiedlich dick beschichtete Tabletten in einem rotierenden Tablettenbett vermessen [40]. Müller et al. überprüften die Anwendbarkeit der Raman-Spektroskopie in Beschichtungsprozessen bei Anwesenheit eines Wirkstoffes. Dabei enthielten die Überzugszubereitung und/ oder der Tablettenkern einen Wirkstoff. Auch wurde die Raman-Spektroskopie zur Vorhersage der kritischen Qualitätsattribute der mittleren Auflösungszeit und Schichtdicke von verlängert freisetzenden Überzügen angewendet [41-43]. Wirges et al. überzogen zweischichtige Tabletten mit einem wirkstoffhaltigen Überzug und korrelierten den Wirkstoffgehalt des Überzugs mit inline-gemessenen Raman-Spektren. Dabei wurden sowohl Versuche im Labor- als auch im Produktionsmaßstab durchgeführt [44, 45]. Barimani et al. wendeten die Raman-Spektroskopie an, um die Schichtdicke farbiger Überzüge während des Beschichtungsprozesses vorherzusagen. Farbige Überzüge stellen aufgrund ihrer Fluoreszenz häufig eine besondere Schwierigkeit für die Raman-Spektroskopie dar. Des Weiteren setzten sie die Raman-Spektroskopie erfolgreich zur Überwachung des Beschichtungsprozesses am Ende eines kontinuierlichen Fertigungsprozesses ein [46]. Hisazumi und Kleinebudde implementierten die Raman-Spektroskopie außerdem erfolgreich in mehrschichtigen Überzugsprozessen von Pellets in einem Wirbelschichtcoater [47]. Die Auswertung der durch Raman- oder NIR-Spektroskopie

gemessenen Spektren kann sowohl durch uni- als auch durch multivariate Analysemethoden erfolgen [4, 48]. Beide spektroskopische Methoden zeigten eine gute Vorhersagefähigkeit für die Bestimmung der Filmdicke auf Tabletten während des Prozesses. Probleme sind in der Vorhersage sehr dünner Filme, vor allem zu Prozessbeginn, beschrieben [4]. Des Weiteren können intra- und interindividuelle Unterschiede einzelner Tabletten nicht bestimmt werden. Dies kann mit der Bewegung des Tablettenbettes während der inline-Messungen und zusätzlich durch die Tatsache, dass das erfasste Probenvolumen in der Regel größer ist als das Volumen der einzelnen Tabletten, begründet werden. Die Messdauer der Raman-Spektroskopie liegt im Sekunden-Bereich, die der NIR-Spektroskopie im Millisekunden-Bereich. Zwar wird diese kürzere Messdauer häufig als Vorteil der NIR-Spektroskopie genannt, hier müssen jedoch mehrere gemessenen Spektren gemittelt werden um ein aussagekräftiges Spektrum zu erhalten. Dies vergrößert das gemessene Probenvolumen auch für die NIR-Spektroskopie [49]. In einer Studie von Möltgen et al. wurden beispielsweise jeweils 66 Aufnahmen gemittelt, wodurch eine Messzeit von 4,1 s pro NIR-Spektrum zustande kam [33].

Die Filmdicke von Tabletten kann mittels TPI bestimmt werden. Hier wird gepulst Terahertz-Strahlung auf die Tablettenoberfläche fokussiert. Ein Großteil der Strahlung wird direkt von der Tablettenoberfläche reflektiert. Handelt es sich um einen transparenten Film, so dringen die Pulse in das Überzugsmaterial ein und werden erst reflektiert, wenn sie auf eine Oberfläche treffen, die einen anderen Brechungsindex aufweist. Aus dem Zeitabstand der beiden reflektierten Pulse kann die Filmdicke direkt bestimmt werden [50]. Während TPI-Messungen können diese Informationen für verschiedene Punkte auf der Probenoberfläche erhalten werden. Für jeden Pixel wird die zurückgeworfene Strahlung als eine Funktion des Zeitabstandes erfasst. So wird eine dreidimensionale Information enthalten: Die x- und y-Achsen beschreiben die vertikalen und horizontalen Dimensionen der Probe und die z-Achse die Dimension der Zeitverzögerung [51]. Für inline-Messungen wurde der Terahertz-Sensor außerhalb der Trommel installiert, die Messungen erfolgten durch die Löcher der Trommel [49]. Im Gegensatz zu inline-Messungen mittels der beiden vorgestellten spektroskopischen Methoden können mittels TPI einzelne Tabletten vermessen werden. Dies erlaubt Rückschlüsse auf die CU_{inter} . Da durch TPI-Messungen die ganze Tablettenoberfläche erfasst wird, können auch Defekte im Überzug erkannt werden. Ein weiterer Vorteil ist, dass keine MVDA notwendig ist, da die Filmdicke direkt aus den Messdaten bestimmt werden kann. Für TPI-Messungen muss der Brechungsindex des

Films bekannt sein. Außerdem sind die Messungen aufgrund der Wellenlänge und Eindringtiefe auf Schichtdicken $> 40 \mu\text{m}$ beschränkt [51], wodurch die Anwendbarkeit in der Praxis erheblich eingeschränkt wird.

OCT stellt ein bildgebendes Verfahren dar, durch welches zwei- und dreidimensionale Aufnahmen erzeugt werden können. Zunächst wird breitbandiges Licht durch einen Strahlteiler geteilt. Einer der Teile wird dann auf die Probe gelenkt, während der andere Teil eine Referenzstrecke durchläuft. Durch Vergleich der Ankunftszeit der von der Probe reflektierten Photonen und der Photonen aus dem Referenzstrahl lässt sich ein Tiefenbild der Probe erstellen [52]. Im Anschluss an eine erfolgreiche Machbarkeitsstudie [52] wurde die OCT von Markl et al. zum ersten Mal erfolgreich zur inline-Schichtdickenbestimmung eines Beschichtungsprozesses angewendet [53]. Der OCT-Sensor wurde auch hier außerhalb der Trommel installiert und die Messungen erfolgten durch die Löcher der perforierten Trommel. Durch die Implementierung eines Algorithmus konnte die Filmdicke direkt bestimmt werden. Theoretisch lässt sich mittels OCT sowohl die CU_{inter} als auch die CU_{intra} während des Prozesses verfolgen. Allerdings wird die Anwendbarkeit durch die Erfassbarkeit einer minimalen Filmdicke von $10 \mu\text{m}$ und einer maximalen Filmdicke von $60\text{-}70 \mu\text{m}$ einschränkt [54]. Bei höheren Filmdicken oder Filmen mit hohem Pigmentanteil verhindern Streueffekte das Erreichen einer ausreichenden Eintauchtiefe. Durch die Kombination von TPI- und OCT-Messungen konnten die Einschränkungen beider Methoden hinsichtlich der messbaren Schichtdicke verringert werden. Lin et al. konnten so inline mittels einer Kombination beider Methoden einen Schichtdickenbereich von 20 bis $250 \mu\text{m}$ abdecken [55].

Durch bildanalytische Analysemethoden können aus mittels Digitalkamera aufgenommenen Bildern Partikelgrößen- und Partikelform-Parameter ermittelt werden. Neben einer Digitalkamera zum Aufnehmen des Bildes wird eine Lichtquelle und Software zur Auswertung der aufgenommenen Bilder benötigt. Eine bildanalytische Methode konnte erfolgreich in den Überzugsprozess von Pellets in einer Wirbelschichtanlage implementiert werden [56]. Hier wurden die Bilder durch ein Fenster eines Wurster-Laborcoaters aufgenommen und das Wachstum der Schichtdicke in Echtzeit-Messungen bestimmt. Außerdem konnten durch statistische Auswertung der Partikelgrößenverteilung Rückschlüsse auf die CU_{inter} getroffen werden. Die Anwendbarkeit von bildanalytischen Methoden wurde auch für den Überzugsprozess von Tabletten gezeigt. García-Muñoz und Gierer installierten eine einfache Webcam in einen Trommelcoater und nahmen Bilder

während des Beschichtungsprozesses eines farbigen Überzuges auf [57]. Die Bilder wurden mittels MVDA ausgewertet. Es wurde ein kosmetischer Endpunkt bestimmt, d.h. der Punkt des Prozesses, an dem sich das äußere Erscheinungsbild der Tabletten nicht mehr verändert. Die Anzahl der Studien, welche die Anwendbarkeit bildanalytischer Techniken als PAT Werkzeug für Beschichtungsprozesse untersucht ist bisher nicht ausreichend. Für eine Bewertung ist die Überprüfung von Robustheit und Anwendbarkeit in weiteren Studien notwendig [49].

1.3 Chemometrie

1.3.1 Einleitung

Das Europäische Arzneibuch definiert die Chemometrie als „die chemische Disziplin, die mathematische und statistische Methoden anwendet, um (a) optimale Messverfahren und -experimente zu entwerfen und auszuwählen und (b) aus den analytischen Daten das Maximum an chemischen Informationen zu gewinnen“ [58]. Damit kann die Chemometrie nicht nur für die analytische Auswertung von Daten verwendet werden, sondern auch bedeutsam zum Prozessverständnis beitragen. In der Chemometrie werden hauptsächlich multivariate Ansätze verwendet, um mathematische Modelle zu erstellen. Diese Modelle werden anschließend zur Vorhersage von Eigenschaften herangezogen. Durch den Modellierungsschritt ist es möglich, interessante Eigenschaften in den Vordergrund zu stellen und weniger relevante Eigenschaften oder Störfaktoren auf ein Minimum zu reduzieren [58, 59]. Wichtige Werkzeuge der Chemometrie sind die Kombination von Versuchsplänen und multivariater Datenanalyse, Regressions- und Korrelationsanalysen [59]. Durch die PAT-Initiative der FDA steigt die Relevanz chemometrischer Methoden in der Pharmaindustrie stetig [2].

1.3.2 Gegenüberstellung von uni- und multivariater Datenanalyse

Der Begriff „univariat“ beschreibt die Abhängigkeit einer Prädiktor-Variable von nur einer unabhängigen Variablen. In univariaten Datenanalysen (UVDA) wird also jede Variable gesondert betrachtet. Für spektrale Methoden bedeutet dies zum Beispiel, dass die Abhängigkeit der Prädiktor-Variable (z.B. einer Konzentration) anhand genau einer Wellenzahl durch einfache lineare Regression untersucht wird. Eine UVDA ist ohne hohen Rechenaufwand einfach durchführbar und interpretierbar. Für einfache Anwendungen ist die UVDA in der Regel ausreichend [60]. Häufig beobachtet man jedoch komplexe Zusammenhänge und Interaktionen zwischen unterschiedlichen Variablen eines Systems.

Für die Auswertung und Interpretation solcher Datensätze werden bevorzugt multivariate Datenanalysemethoden (MVDA) herangezogen. Bei der MVDA werden gleichzeitig mehrere Variablen betrachtet [59, 61]. Die multivariate Datenanalyse kann hinsichtlich ihrer Ziele in zwei wesentliche Anwendungsbereiche eingeteilt werden [62]: Klassifizierungsmethoden und Regressionsmethoden. Klassifizierungsmethoden erlauben eine Informationsverdichtung und Datenreduktion aus großen Datenmengen. Messwerte mit gleichem Informationsgehalt werden zusammengefasst. So können aus einer großen Zahl von Messwerten relevante Informationen und Zusammenhänge extrahiert werden. Das meist verwendete Verfahren ist hier die Hauptkomponentenanalyse (engl. Principal Component Analysis, PCA). Mittels Regressionsmethoden werden das Messsignal und abhängigen Variablen (Zielgrößen) über einen funktionellen Zusammenhang miteinander verbunden. Das bekannteste Verfahren der multivariaten Regression ist die Regression der kleinsten Teilquadrate (engl. Partial Least Squares Regression, PLSR). Ein großer Vorteil von multivariaten Modellen ist deren Robustheit gegenüber Ausreißern und fehlenden Datenwerten [58]. Ihr Informationsgehalt ist im Vergleich zur UVDA deutlich höher. Die Ergebnisinterpretation ist jedoch schwieriger und erfordert ein breites Hintergrundwissen um die extrahierten Informationen einordnen und interpretieren zu können [62]. So bergen MVDA und vor allem die PLSR das Risiko einer unvollständigen oder zufälligen Korrelation und einer daraus folgenden Fehlinterpretation.

1.3.3 Werkzeuge der multivariaten Datenanalyse

1.3.3.1 Hauptkomponentenanalyse, PCA

Die PCA ist eine der möglichen Berechnungswege der Faktorenanalyse und somit dieser unterzuordnen [62, 63]. Durch die Hauptkomponentenanalyse lassen sich Messdaten, welche als Merkmale oder Variablen bezeichnet werden, durch Zerlegung auf sogenannte latente Variablen (auch: Faktoren, Hauptkomponenten) verdichten. Durch eine PCA kann ermittelt werden, worin und in welchem Ausmaß sich unterschiedliche Proben unterscheiden, welche Variablen am meisten zu diesem Unterschied beitragen und ob bzw. wie diese Variablen miteinander korreliert sind oder in Abhängigkeit stehen [58]. Es können Muster und Gruppierungen in Datensätzen erkannt werden und verwertbare Information kann von Rauschen getrennt werden. Aus mathematischer Sicht handelt es sich bei der Hauptkomponentenanalyse um die Lösung eines Eigenwertproblems [58]. Die PCA-Prozedur beginnt mit der Berechnung der latenten Variablen. Diese kann beispielsweise durch Verwendung des NIPALS (Non-linear Iterative Partial Least Square)-

Algorithmus berechnet werden [64]. Zunächst wird die Richtung der maximalen Varianz in den Ausgangsdaten bestimmt. Der Vektor, welcher in dieser Richtung gelegt wird, stellt die erste latente Variable dar. Die zweite latente Variable wird orthogonal zur ersten angeordnet. Sie erklärt die zweitgrößte Variation. Diesem Schema folgend werden so lange latente Variablen hinzugefügt, bis die Restvarianz einen festgelegten Wert unterschreitet. Durch das weitere Hinzufügen von latenten Variablen würde sich keine weitere relevante Information beschreiben lassen. Das der PCA zugrundeliegende Modell kann durch Gleichung 5 beschrieben werden:

$$X = \hat{T} * \hat{P}^T + \hat{E} \quad \text{Gleichung 5}$$

Ist der Buchstabe T als Exponent angegeben, so indiziert dies eine Matrixtransponierung. Das Vorgehen der PCA-Analyse ist in Abbildung 2 schematisch dargestellt.

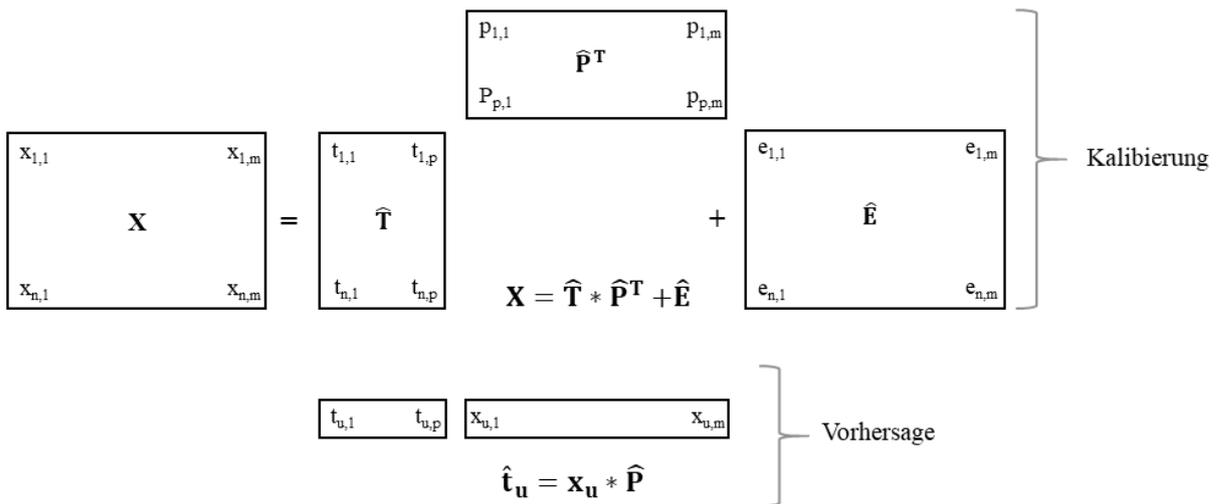


Abbildung 2: Schematische Darstellung der PCA nach [57].

Die Datenmatrix X wird in zwei neue Matrizen \hat{T} und \hat{P} zerlegt. Durch die Gewichtsmatrix \hat{T} und die Faktorenmatrix \hat{P} lässt sich X reproduzieren. Die Restmenge der X-Daten, welche nicht durch \hat{T} und \hat{P} reproduzierbar sind, werden durch die Residuenmatrix \hat{E} beschrieben. In der Gewichtsmatrix \hat{T} finden sich die Faktorenwerte. Diese beschreiben die Koordinaten im neuen Faktorraum (engl. scores). \hat{T} hat die gleiche Zeilenanzahl wie die Originalmatrix, die Anzahl der Spalten entspricht der Anzahl der verwendeten latenten Variablen. In den Spalten der Faktorenmatrix \hat{P} sind die die sog. Faktorenladungen (engl. loadings) der latenten Variablen zu finden. Dabei hängt die

Anzahl der Zeilen von \hat{P} von der Anzahl der latenten Variablen ab und die Spalten stellen die Ausgangsvariablen dar.

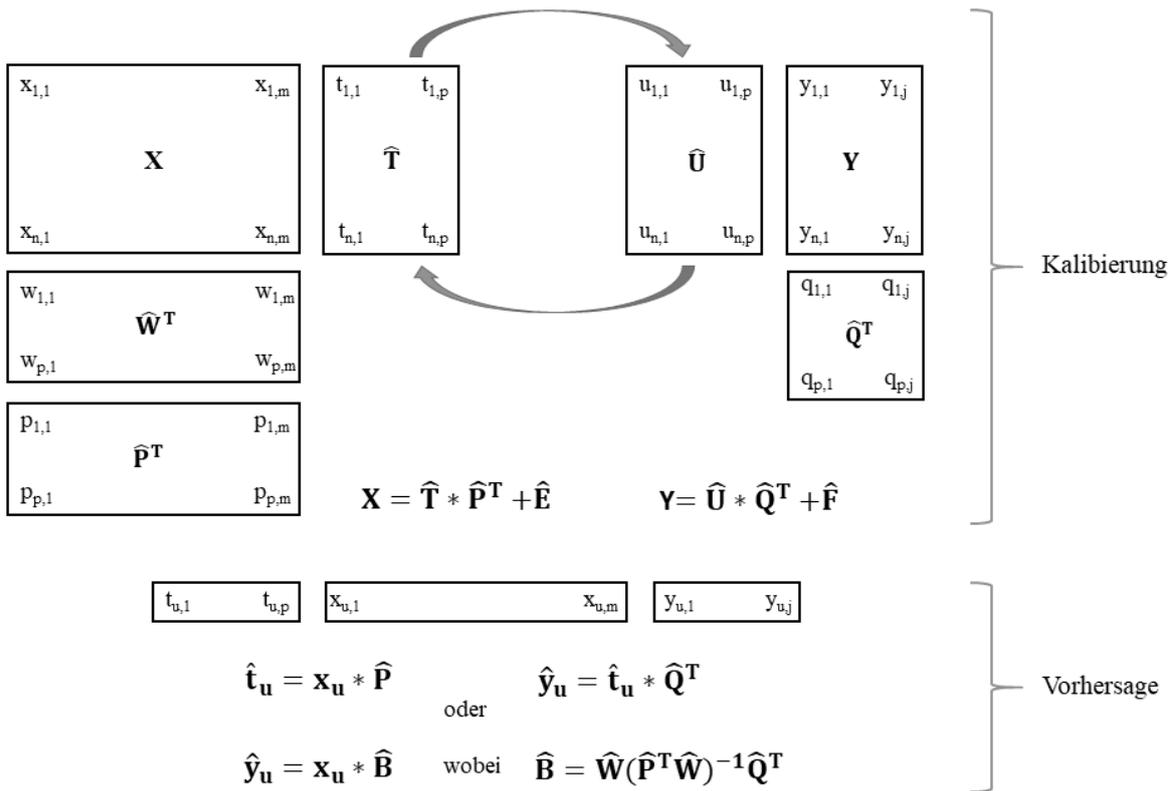
1.3.3.2 Regression der kleinsten Teilquadrate, PLSR

Das für die Auswertung chemischer und vor allem spektraler Daten am häufigsten herangezogene MVDA-Verfahren ist die PLSR [65]. Die PLSR setzt zwei Datenmatrizen X und Y über ein lineares multivariates Modell miteinander in Beziehung. Ihr Ansatz geht über traditionelle Regressionsmethoden hinaus, da während der Modellbildung ein Informationsaustausch zwischen den X- und Y-Daten stattfindet. Die PLSR kann vereinfacht als zwei gleichzeitige Hauptkomponentenanalysen (engl. Principle Component Analysis, PCR) für die X- und Y-Daten angesehen werden, wobei die Struktur der Y-Daten in die Suche der Hauptkomponenten der X-Daten einbezogen wird [58]. Durch Iteration wird die Kovarianz zwischen beiden Datenblöcken maximiert. Die PLSR zeichnet sich durch eine hohe Robustheit aus [66]. Mit ihr lassen sich große Datensätze analysieren und ihre besondere Stärke liegt in der Bewältigung von verrauschten, kollinearen und lückenhaften Datensätzen [58, 65]. Abbildung 3 zeigt schematisch die Vorgehensweise der PLS-Analyse. Die Y-Matrix wird in die Faktorenmatrix \hat{Q} und die Gewichtsmatrix \hat{U} zerlegt. Die Zerlegung der X-Matrix ergibt nicht nur die Faktorenmatrix \hat{P} und die Gewichtsmatrix \hat{T} , sondern auch eine weitere Gewichtsmatrix \hat{W} . Diese repräsentiert die Beziehung zwischen den X- und Y-Daten. Außerdem entstehen die Residuenmatrizes \hat{F} für die Y-Daten und \hat{E} für die X-Daten. Das mathematische Vorgehen wird von Gleichung 6 und 7 beschrieben:

$$Y = \hat{U} * \hat{Q}^T + \hat{F} \quad \text{Gleichung 6}$$

$$X = \hat{T} * \hat{P}^T + \hat{E} \quad \text{Gleichung 7}$$

Die Y-Daten gehen schon in die erste Schätzung der Faktorenwerte von \hat{T} ein, indem sie zur Lenkung der Zerlegung der X-Daten eingesetzt werden. Während der Modellierung erfolgt ein gegenseitiger Datenaustausch zwischen den Faktorenwerten der \hat{T} - und \hat{U} -Matrizen.



- | | | | |
|----------------------|---|---------------------------------|---|
| X | Matrix der Originaldaten mit n Zeilen und m Spalten | $\hat{\mathbf{B}}$ | Matrix der Regressionskoeffizienten |
| Y | Eigenschaftsmatrix mit n Zeilen und j Spalten | m | Anzahl Datenpunkte (Variablen) |
| $\hat{\mathbf{T}}$ | Faktorenmatrix mit n Zeilen und p Spalten | n | Anzahl Messungen (Proben) |
| $\hat{\mathbf{P}}^T$ | Gewichtsmatrix mit p Zeilen und m Spalten | j | Anzahl Werte für die Eigenschaften je Probe |
| $\hat{\mathbf{W}}^T$ | Gewichtsmatrix mit p Zeilen und m Spalten | p | Anzahl Faktoren |
| $\hat{\mathbf{E}}$ | Residuenmatrix (gleicher Umfang wie X-Matrix) | $\mathbf{x}_{\mathbf{u}}$ | Daten der unbekannt Probe |
| $\hat{\mathbf{Q}}^T$ | Faktorenmatrix der Y-Daten | $\hat{\mathbf{y}}_{\mathbf{u}}$ | vorhergesagte Werte für die Eigenschaften der unbekannt Probe |
| $\hat{\mathbf{U}}$ | Gewichtsmatrix der Y-Daten | $\hat{\mathbf{t}}_{\mathbf{u}}$ | Faktorenwerte für die unbekannt Probe |
| $\hat{\mathbf{F}}$ | Residuenmatrix (gleicher Umfang wie Y-Matrix) | | |

Abbildung 3: Graphische Darstellung der PLSR nach [58].

Die Gewichtsmatrices $\hat{\mathbf{T}}$ und $\hat{\mathbf{U}}$ werden über einen Regressionskoeffizienten \mathbf{b} miteinander in Beziehung gesetzt: $\hat{\mathbf{U}} = \mathbf{b} * \hat{\mathbf{T}}$ Die Hauptkomponenten werden iterativ berechnet, bis der Wert der Residuenmatrix $\hat{\mathbf{F}}$ minimal ist. Für eine detaillierte Methodenbeschreibung sei hier auf weitergehende Literatur verwiesen [65, 66].

1.3.3.3 Multivariate Kurvenauflösung, MCR

Ein weiteres häufig verwendetes MVDA-Verfahren ist die multivariate Kurvenauflösung (engl. Multivariate Curve Resolution, MCR). Sie wird vor allem zur Überwachung chemischer Prozesse mittels spektroskopischer Messinstrumente angewendet [67]. Durch die MCR lassen sich aus den gemessenen Spektren Basisspektren berechnen.

Die Berechnung dieser Basisspektren erfolgt nach Gleichung 8:

$$D = CS^T + E \quad \text{Gleichung 8}$$

Wobei D die Ausgangsmatrix, S die Spektren und C die dazu korrespondierenden Konzentrationen darstellt. Der Anteil an Spektren, der nicht durch das Modell erklärt wird, findet sich in der Residuenmatrix E . Dabei kann die mathematische Lösung der Gleichung durch verschiedene mathematische Verfahren erfolgen [68]. Häufig erfolgt die Lösung der Gleichung durch das Verfahren der alternierenden, kleinsten Quadrate (engl. Alternating Least Squares, ALS), dieses wurde auch in der vorliegenden Arbeit verwendet. Wie in Abbildung 4 dargestellt, muss zu Beginn des Verfahrens die Anzahl der latenten Variablen bzw. Faktoren festgelegt werden. Dies erfolgt beispielsweise durch Singularwertzerlegung (engl. Singular Value Decomposition, SVD). Nach Festlegung der latenten Variablen werden die Basisspektren zunächst geschätzt. Dann folgt die iterative Berechnung von C und S mittels des ALS-Algorithmus. Eine Besonderheit der MCR ist die Möglichkeit, Einschränkungen für diesen Algorithmus zu definieren. So kann beispielsweise vorgegeben werden, dass die Konzentrationsprofile nicht negative Werte annehmen dürfen.

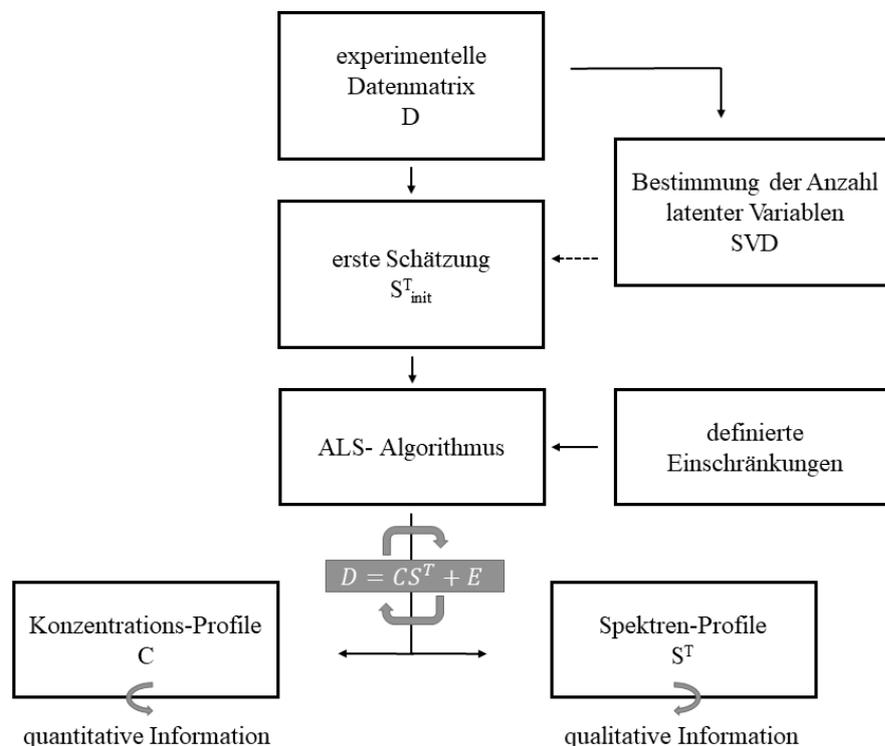


Abbildung 4: Schematische Darstellung des MCR-ALS-Verfahrens nach [69].

Auch können, falls bekannt, die Spektren zu Beginn und am Ende des Prozesses als Nebenbedingung eingebracht werden. So kann bereits vorhandenes Hintergrundwissen in

die MCR-ALS-Prozedur eingebracht werden [62, 70]. Bisher wird die MCR-ALS vor allem in der analytischen Chemie angewendet um beispielsweise HPLC- oder Syntheseverfahren zu überwachen [71-75]. Auch wurde sie schon erfolgreich für die Vorhersage der Schichtdicke von Pellets aus inline gemessenen Raman-Spektren angewendet [47].

1.3.4 Kalibrierung, Validierung und Anwendung von Modellen

Die Entwicklung eines Vorhersagemodells kann grundsätzlich in drei Hauptschritte unterteilt werden: Kalibrierung, Validierung und Vorhersage. Zu Beginn wird anhand eines Kalibrierdatensatzes ein Kalibriermodell erstellt. Es wird eine Regressionsgleichung erhalten, welche den Zusammenhang zwischen den X- und Y-Kalibrierdaten beschreibt [62]. Mittels Datenaufbereitung, z.B. durch Vorbehandlung von Spektren, Auswahl der betrachteten Bereiche und Auswahl der Anzahl an Faktoren, wird das Modell hinsichtlich seiner Vorhersagefähigkeit optimiert. Ist ein optimales Modell gefunden, folgt die Validierung. Hier wird die Anwendbarkeit des Modells auf unbekannte Daten überprüft. Dabei wird zwischen externer und interner Validierung unterschieden. Für die externe Validierung wird ein neuer, sog. Validierdatensatz benötigt. Die interne Kalibrierung wird anhand der schon vorhandenen Daten des Kalibrierdatensatzes durchgeführt. Die am häufigsten angewendete Methode zur internen Validierung ist die Kreuzvalidierung [62]. Hier wird eine Teilmenge der Kalibrierdaten bei der Modellerstellung vernachlässigt. Anschließend wird diese Teilmenge mit dem entwickelten Modell vorhergesagt. Diese Prozedur wird so lange wiederholt, bis alle Teilmengen so vorhergesagt wurden. Anhand aller Teilmengen werden dann eine Restvarianz und ein mittlerer Validierfehler der Kreuzvalidierung (engl. Root Mean Square Error of Cross Validation, RMSECV) berechnet. Wird das Modell anhand der gesamten zur Verfügung stehenden Kalibrierdaten getestet, so spricht man vom mittleren Kalibrierfehler (engl. Root Mean Square Error of Calibration, RMSEC).

Nachdem ein geeignetes Modell gefunden und erfolgreich validiert wurde, kann dieses für die Vorhersage neuer Daten herangezogen werden. Es ist allerdings zu betonen, dass die Bildung eines solchen Vorhersagemodells niemals abgeschlossen ist. Modelle sollten während ihrer gesamten Laufzeit regelmäßig reevaluiert werden. Auch sollten sie durch neue Datensätze stetig erweitert werden, sodass sie laufend „weiterlernen“ können. Diese Vorgehensweise ermöglicht die Bildung robuster Vorhersagemodelle und vermindert das Risiko von Modellfehlern und Fehlinterpretationen.

1.3.5 Qualitätsparameter für die Modellerstellung

Die Modellgüte kann zunächst durch das Bestimmtheitsmaß R^2 und das Vorhersagemaß Q^2 beschrieben werden. Der Anteil der durch das Modell erklärten Varianz an der Gesamtvarianz wird durch R^2 beschrieben. Wird die gesamte Varianz durch das Modell erklärt, so kann das R^2 ein Maximum von 1 annehmen. Bei der Modellerstellung sollte möglichst ein hohes R^2 erzielt werden. Das Q^2 gibt die Vorhersagegenauigkeit des Modells an und ergibt sich aus der Kreuzvalidierung. Auch das Q^2 kann einen maximalen Wert von 1 annehmen. Im Gegensatz zum R^2 kann das Q^2 bei sehr schlechten Vorhersagen jedoch auch negative Werte annehmen.

Zur Beurteilung der Güte des Kalibriermodells wird der mittlere Kalibrierfehler (engl. Root Mean Square Error of Calibration, RMSEC) und der Standardfehler der Kalibrierung (engl. Standard Error of Calibration, SEC) bestimmt. Dabei berechnet sich der RMSEC als die Wurzel des mittleren, quadratischen Fehlers. Der SEC berechnet sich als die Wurzel des mittleren, quadratischen Fehlers nach Abzug des systematischen Fehlers (bias) unter Berücksichtigung der Freiheitsgrade (siehe Gleichung 27).

1.3.6 Vorbehandlung der Spektren

Die Rohspektren liegen häufig in einer für die Analyse nicht optimalen Form vor und werden daher im Allgemeinen vor der chemometrischen Auswertung vorbehandelt. Ziel der Vorbehandlung ist es, die Datenanalyse auf die relevanten Ursachen der Variabilität innerhalb eines Datensatzes zu fokussieren [58]. Interferenzen wie Untergrundeffekte, Basislinienverschiebung und verschiedene Messbedingungen können die Extraktion von Informationen erschweren. Diese Interferenzen werden durch Vorbehandlung der Daten reduziert. Störsignale können während Raman-Messungen sowohl durch das Spektrometer, als auch durch die gemessene Probe verursacht werden. Ein Beispiel für Veränderungen im Spektrometer sind leichte Schwankungen in der Laserleistung. In Bezug auf die Probe wurden beispielsweise Unterschiede in den Spektren in Abhängigkeit von Teilchengröße [76] und Packungsdichte [77] beobachtet, auch waren Spektren, die an unterschiedlichen Tagen vermessen wurden, nicht identisch und daher nicht direkt vergleichbar [78]. Durch eine angemessene Vorbehandlung der Spektren, wird die Robustheit und Genauigkeit von quantitativen Analysen mittels Raman-Spektren erhöht und durch Ausschluss von Nicht-Information die Datenauswertung vereinfacht [77]. Häufige bei Spektren angewendete Vorverarbeitungsmethoden sind die Mittelwertzentrierung (engl. Mean Centering, MC), die Standardisierung (engl. Standard Normal Variate, SNV), Ableitungen verschiedener

Ordnungen, die Savitzky-Golay-Glättung und die Savitzky-Golay-Ableitung. In der vorliegenden Arbeit wurden vor allem die SNV und die Savitzky-Golay-Glättung verwendet. Durch die Mittelwertzentrierung lässt sich die absolute Intensität aus jeder Variable entfernen, sodass die erhaltenen Spektren nur noch die Variation der Spektren repräsentieren. Auf diese verbreitete Vorverarbeitungsmethode wurde bewusst verzichtet, da sie spaltenweise auf die gesamte Spektrenmatrix angewendet wird und so nicht in reale Echtzeit-Vorhersagen implementierbar ist. Durch Ableitungen verschiedener Ordnung lassen sich Basislinien-Verschiebungen reduzieren und sich überlappende Peaks können sichtbar gemacht werden. Allerdings besteht hier die Gefahr der Verringerung des Messsignals und der Erhöhung des Rauschens. Die SNV ist die am häufigsten angewendete Vorbehandlungsmethode [79]. Sie wird angewendet, um Streueffekte in den Spektren zu berichtigen. Es handelt sich um einen Normalisierungsprozess nach Gleichung 9:

$$X_{SNV} = \frac{x - \bar{x}}{s} \quad \text{Gleichung (9)}$$

So wird zunächst von jeder Intensität eines gemessenen Spektrums x der Mittelwert der Spektrumsintensität \bar{x} abgezogen und anschließend der erhaltene Wert durch die Standardabweichung s der Intensität dieses Spektrums geteilt [62]. Die Intensitäten des erhaltenen SNV-Spektrums haben einen Mittelwert von 0 und eine Standardabweichung von 1. Durch die Implementierung einer Savitzky-Golay-Glättung lässt sich das Signal-Rausch-Verhältnis erhöhen. Es wird ein Polynomfit auf Spektrenwerte eines definierten Intervalls angewendet. Es werden in der Regel Polynome geringen Grades (maximal 4ter Grad) verwendet. Die Stärke der Glättung hängt sowohl vom Polynomgrad als auch von der gewählten Intervallgröße ab. Mit einer Savitzky-Golay-Ableitung lässt sich eine solche Glättung direkt mit einer Ableitung verbinden.

1.4 Raman-Spektroskopie

1.4.1 Grundlagen der Raman-Spektroskopie

Der Raman-Effekt beruht auf einem Streuvorgang von Photonen an Molekülen oder Kristallen. Die Raman-Spektroskopie ist nach dem indischen Physiker C. V. Raman benannt, welcher 1928 den Raman-Effekt experimentell nachweisen konnte [80]. Theoretisch vorhergesagt wurde der Raman-Effekt bereits 1923 von Smekal [81]. Der Raman-Effekt beschreibt die unelastische Streuung elektromagnetischer Strahlung als Ergebnis eines Energieaustauschs zwischen Strahlung und Molekülvibrationen. Wird eine

Probe mit monochromatischem Licht bestrahlt, wird nur ein geringer Anteil des eingestrahnten Lichtes gestreut. Typischerweise werden hier Laser im sichtbaren Bereich (z.B. 532 nm) oder im Nah-Infrarot-Bereich (z.B. 785 nm und 1064 nm) verwendet [79]. Der Anteil des inelastisch gestreuten Lichts liegt lediglich bei 10^{-8} [79]. Das Streulicht kann entweder die gleiche Frequenz wie das Erregerlicht haben (Rayleigh-Streuung) oder um einen bestimmten Frequenzbetrag verschoben sein (Raman-Streuung). Wird die Energie vom einfallenden Licht auf das Molekül übertragen, so spricht man von Stokes-Ramanstreuung. Die Übertragung von Molekülenergie auf das einfallende Licht wird als Antistokes-Ramanstreuung bezeichnet. In pharmazeutischen Anwendungen wird i.d.R. die intensivere Stokes-Ramanstreuung gemessen, da diese auch vornehmlich bei geringeren Temperaturen auftritt. Erst bei Temperaturen über 500 °C rückt die Anti-Stokes-Ramanstreuung in den Vordergrund, da viele Probenmoleküle sich hier bereits in einem höheren Vibrationsstatus befinden [79]. Die Intensität der Raman-Strahlung ist proportional zur Anzahl der in der vermessenen Probe enthaltenen Moleküle. Der proportionale Zusammenhang zwischen Raman-Aktivität und Analytenkonzentration ermöglicht die quantitative Auswertung von Raman-Spektren [77].

Voraussetzung für Raman-Aktivität ist die Polarisierbarkeit eines Moleküls. Viele Wirkstoffe enthalten aromatische Gruppen und/ oder konjugierte Doppelbindungen und sind somit stark polarisierbar [57]. Auch viele pharmazeutisch eingesetzte Hilfsstoffe zeigen Raman-Aktivität, wenn auch meist mit geringeren Intensitäten. Mittels Raman-Spektroskopie können unabhängig vom Aggregatzustand sowohl feste, flüssige und gasförmige Proben vermessen werden. Es ist keine Probenvorbehandlung notwendig und die Messung erfolgt kontaktlos und ohne die Probe zu zerstören. Ein großer Vorteil der Raman-Spektroskopie ist die Unempfindlichkeit gegenüber Wasser, welche Messungen in wässrigen Systemen ermöglicht. Auch können unterschiedliche Modifikationen erfasst werden. Raman-Spektren zeigen eine hohe Spezifität und im Vergleich zu NIR mehr Informationsgehalt (mehr Peaks), was die Identifizierung vereinfacht [82]. Nachteilig zu nennen sind die sehr schwache Intensität der Raman-Streuung, die Temperaturabhängigkeit und die Anfälligkeit gegenüber Fluoreszenz. Dabei führt leichte Fluoreszenz zu Basislinienveränderungen, welche durch Vorbehandlungsmethoden zu beheben sind. Starke Fluoreszenz kann jedoch zu einer vollständigen Überdeckung der Spektren führen, welche nicht zu beheben ist [82]. Auch müssen die Spektren unter Lichtausschluss

aufgenommen werden, da elektromagnetische Wellen im sichtbaren Bereich die Spektren stark beeinflussen und zumeist vollständig überdecken.

1.4.2 Raman-Spektroskopie als PAT-Werkzeug

Die Raman-Spektroskopie wurde erfolgreich als PAT-Werkzeug in verschiedene Prozessschritte der Herstellung fester Arzneiformen implementiert. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über Applikationsmöglichkeiten der Raman-Spektroskopie in entsprechende Herstellungsschritte.

Tabelle 1: Applikationsmöglichkeiten der Raman-Spektroskopie in der Herstellung fester Arzneiformen, modifiziert nach Rantanen [60].

Herstellungsschritt	Anwendung
Mahlen	Prozess-induzierte Umwandlungen (polymorphe Umwandlung, Amorphisierung)
Mischen	Prozessüberwachung (Gleichmäßigkeit der Mischung)
Granulieren	Prozess-induzierte Umwandlungen (polymorphe Umwandlung, Solvatbildung), Prozessüberwachung
Trocknen	Prozess-induzierte Umwandlungen (polymorphe und pseudopolymorphe Umwandlung)
Tablettieren	Wirkstoff-Quantifizierung, Prozess-induzierte Umwandlungen (Druck-induzierte Amorphisierung)
Beschichten	Prozess-Überwachung

In mehreren Veröffentlichungen wurde die Raman-Spektroskopie zur inline-Überwachung von Mischoperationen eingesetzt [83, 84]. Während der Granulierung wird dem Material häufig eine Granulierflüssigkeit zugefügt und/ oder es wird thermischen oder mechanischem Stress ausgesetzt. Die Raman-Spektroskopie wurde daher hier zunächst zur Überwachung von Phasenumwandlungen des Materials während des Prozesses eingesetzt [85, 86]. Harting et al. implementierten die Raman-Spektroskopie zur Prozessüberwachung in einen Zweischnellen-Granulierprozess [87, 88]. Des Weiteren wurde die Raman-Spektroskopie zur Quantifizierung des Wirkstoffgehaltes in Tabletten angewendet [89, 90]. Hier zeigten sich Einschränkungen für Tabletten mit hohem Wirkstoff-Gehalt. Neben der Bestimmung des Wirkstoffgehaltes wurden Prozess-induzierte polymorphe Umwandlungen [91] und die Kristallinität [92] von Arzneistoffen in Tabletten untersucht. Die Anwendung der Raman-Spektroskopie als PAT-Werkzeug in Beschichtungsprozessen wurde bereits in 1.2.5 ausführlich beschrieben.

1.5 Mikro-Computertomographie (X μ CT)

1.5.1 Grundlagen der Mikro-Computertomographie (X μ CT)

X μ CT ist eine zerstörungsfreie, dreidimensionale und hochauflösende Bildgebungstechnik [93, 94]. Computertomographische Bildgebungstechniken werden seit über 40 Jahren in der Medizin als Diagnose-Werkzeug verwendet [94]. Die Tomographie kann als Schnittverfahren angesehen werden, welches einzelne Objektebenen auf die Detektorebene projiziert. Diese Objektebenen können im Anschluss zu einem dreidimensionalen Abbild der Probe kombiniert werden.

Computertomographen sind in der Regel aus drei Einheiten aufgebaut: einer Röntgenquelle, einem Probenhalter und einem Detektor. Im Messaufbau herkömmlicher Computertomographen werden die Bilder einer statischen Probe mittels beweglichem Detektor und beweglicher Röntgenröhre aufgenommen. Eine Besonderheit der X μ CT-Messungen besteht darin, dass Detektor und Röntgenröhre statisch verbaut sind und nur die Probe bewegt wird (siehe Abbildung 5).

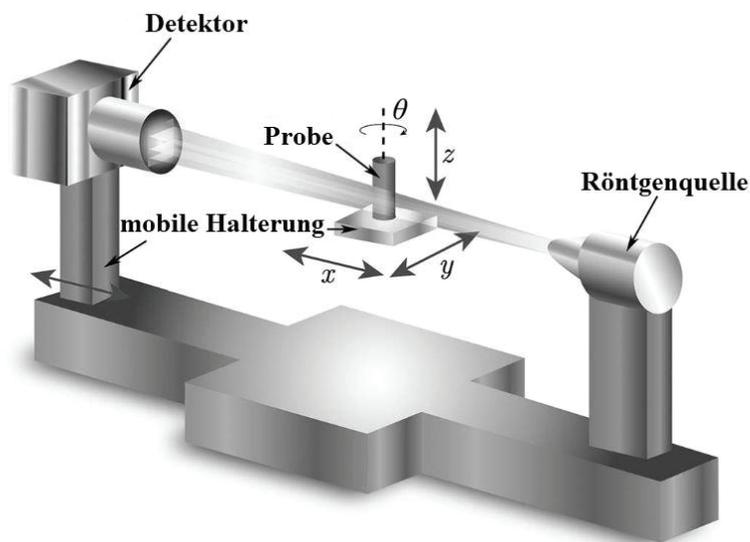


Abbildung 5: Messaufbau der Mikro Computertomographie (X μ CT), modifiziert nach Gómez et al. [95].

Die Probe wird mit einem konischen Röntgenstrahl auf den Detektor projiziert. Daraus ergibt sich eine Vergrößerung der Probe auf der Projektionsfläche. Diese Vergrößerung ist umso höher, je näher die Probe vor der Röntgenröhre positioniert ist. Die Auflösung von X μ CT-Messungen wird in der Regel als Voxel-Größe angegeben, wobei der Begriff Voxel als dreidimensionales Analogon für Pixel verwendet wird. Die Voxel-Größe hängt sowohl

von der Pixelgröße des Detektors, als auch vom Verhältnis der Abstände zwischen Probe und Detektor und zwischen Probe und Röntgenröhre ab.

1.5.2 Pharmazeutische Anwendungen

X μ CT-Messungen wurden bereits erfolgreich für die Schichtdickenbestimmung von Tabletten [33, 96, 97] und Pellets [98] angewendet. Unter anderem wurden die X μ CT-Messungen hier als Vergleichsmethode verwendet, um andere Messwerkzeuge wie NIR-Spektroskopie [97] und OCT-Messungen [98] zu validieren. Um zwei Materialien, in diesem Fall Filmschicht und Tablettenkern, in den erhaltenen 3D-Bildern differenzieren zu können, ist ein hinreichender Kontrast zwischen beiden Materialien notwendig. Aufgrund des geringen Kontrastes zwischen Überzugspolymer und Tablettenkern wurden der Überzugsformulierung beispielsweise Pigmente [96] oder ein hoher Anteil an Metalloxiden [33] zugefügt.

Auf anderen pharmazeutischen Gebieten wird die X μ CT verwendet um die Geometrie, das Volumen oder die Oberfläche von Arzneiformen oder Zwischenprodukten zu bestimmen. Auch zur Analyse der Porenverteilung fester Arzneiformen [99] und zur Bestimmung der Feststoffanteile von Schülpen [100] und Tabletten [101] kann das Bildgebungsverfahren herangezogen werden. Auch wenn die X μ CT noch ein relativ neues Verfahren in der pharmazeutischen Entwicklung ist, so wurde sie seit der ersten Veröffentlichung in diesem Feld [99] für zahlreiche Fragestellungen angewendet, wobei nur einige Beispiele hier genannt wurden.

1.6 Titandioxid

1.6.1 Allgemeines

TiO₂ kommt in der Natur in vier verschiedenen Modifikationen vor: Anatas, Rutil, Brookit und Riesit [102, 103]. TiO₂ wird vor allem als Weißpigment in verschiedenen Anwendungsbereichen eingesetzt. Beispielsweise ist es in weißen Lacken und Farben enthalten, aber aufgrund seiner hohen Deckkraft auch häufig in bunten Lacken und Farben zur Verstärkung der Farbintensität. In der Lebensmittelindustrie wird TiO₂ unter der Kennzeichnung E 171 als Lebensmittelzusatzstoff z.B. in Dragees und Kaugummis und optischen Aufwertung von Lebensmitteln verwendet. Unter der Bezeichnung CI 77891 ist das Weißpigment auch in Kosmetikprodukten enthalten. Außerdem wird es als UV-Filter in Sonnenschutzmitteln eingesetzt. TiO₂ besitzt einen hohen Brechungsindex und hat außerdem einen doppelbrechenden Charakter. So besitzt TiO₂ in der Anatas Modifikation

beispielsweise einen mittleren Brechungsindex von 2.561 und in der Rutil-Modifikation von 2.900 (gemessen bei einer Wellenlänge von 589 nm) [104]. Es zeigt das höchste Deckvermögen aller Weißpigmente und gleichzeitig ein sehr hohes Aufhellvermögen. So enthalten auch die meisten kommerziell erhältlichen Überzugsformulierungen TiO₂. Hier soll es zum einen als Weißpigment im Hinblick auf die Aufwertung des äußeren Erscheinungsbildes dienen. Darüber hinaus bewirkt TiO₂ in Überzügen einen Schutz für lichtempfindliche Arzneistoffe und Nahrungsergänzungsmittel.

TiO₂ zeigt außerdem eine hohe Raman-Aktivität. Sein häufiges Vorkommen in pharmazeutischen Überzugszubereitungen erleichtert so die inline-Prozesskontrolle dieser Überzüge mittels Raman-Spektroskopie. In dieser Arbeit wurden ausschließlich die Modifikationen Anatas und Rutil verwendet. Anatas zeigt charakteristische Raman-Peaks bei etwa 640, 515 und 398 cm⁻¹, Rutil bei 612 und 448 cm⁻¹ [102].

1.6.2 Toxikologisches Potenzial von TiO₂

TiO₂ kann prinzipiell oral, dermal oder inhalativ aufgenommen werden. Das Einatmen sehr feiner Partikel, insbesondere Nanopartikel, wird dabei allgemein als kritisch angesehen [105]. In Tierstudien wurde gezeigt, dass Nanopartikel tief in die Lunge eindringen und hier zu chronischen Entzündungen führen können [106-108]. Es wurde außerdem beobachtet, dass das Einatmen extrem hoher TiO₂-Konzentrationen über einen sehr langen Zeitraum bei Ratten zu einer erhöhten Bildung von Lungentumoren führte [109, 110]. So wurden die Ratten beispielsweise 6 h täglich an 5 Tagen der Woche für 24 Monate einem Aerosol ausgesetzt, welches 5 mg TiO₂ pro m³ enthielt [107]. Diese und weitere Studien stellen die Grundlage für ein laufendes europäisches Einstufungsverfahren von TiO₂ nach der „Verordnung zur Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung (engl. Classification, Labelling and Packaging, CLP) von Chemikalien mit besonders gefährlichen Stoffeigenschaften“ (EG Nr. 1272/2008) dar. Im Zuge dessen wurde TiO₂ im Juni 2017 vom Risikobewertungskomitee der Europäischen Chemikalienagentur (ECHA) als „krebsverdächtig bei inhalativer Aufnahme“ eingestuft. Für hohe Konzentrationen von Nanopartikeln in der Lunge konnten Immunreaktionen gezeigt werden [105]. Es wird diskutiert, ob diese Immunreaktionen zu einem erhöhten entzündungsbasierten Krebsrisiko führen. In dem Annex das von der ECHA veröffentlicht wurde, wird diese neue Einstufung von TiO₂ mit dem Auftreten von vermehrten Entzündungen bei Ratten begründet, denen große Mengen TiO₂ inhalativ zugeführt wurden [109]. Auch traten in einer Studie vermehrt Plattenepithelkarzinome und bronchiolalveoläre Adenome auf. Das

Risikobewertungskomitee kam jedoch auch zu dem Schluss, dass es keine Anzeichen für eine kanzerogene Wirkung von TiO₂ bei oraler Aufnahme gibt [111]. Bisher handelt es sich allerdings um einen Einstufungsvorschlag, welcher noch von der Europäischen Kommission zu prüfen und in geltendes Recht umzusetzen ist.

Hinsichtlich der oralen Aufnahme kam auch die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) im Jahr 2016 zu dem Schluss, dass nach bis dahin verfügbaren Daten keine Hinweise auf gesundheitliche Risiken für Verbraucher/innen vorliegen [112]. Betont wird die geringe Absorption und Bioverfügbarkeit von TiO₂ (< 0.1 % der oral aufgenommenen Menge). In einer Studie von Böckmann et al. wurden jedoch erhöhte TiO₂-Konzentrationen im Blut auch nach oraler Einnahme [113] gezeigt. Aufgrund vier neuer Studien [114-117] zur potenziellen Toxizität von TiO₂ forderte die EU-Kommission 2018 die Neubewertung dieser Schlussfolgerung. Vor allem ist hier die Studie von Bettini et al. aus dem Jahr 2017 zu nennen [114]. Hier hat eine französische Arbeitsgruppe Ratten TiO₂ mittels Schlundsonde über sieben Tage bzw. über Trinkwasser über 100 Tage verabreicht. Bei dem TiO₂ handelte es sich um ein als E 171 vertriebenes Produkt, wobei 44,7 % der Partikel als Nanopartikel vorlagen. Bei den Ratten zeigten sich Effekte auf das Immunsystem, Veränderungen der Darmschleimhaut und erhöhte Entzündungsparameter. Daraus wurde eine mögliche tumorfördernde Wirkung abgeleitet [114]. Auch Hewitt et al. kamen zu vergleichbaren Schlüssen [118]. Die EFSA kam auch nach einer erneuten Bewertung zu dem Schluss, die Einschätzung von 2016 nicht zu revidieren. Es wird allerdings auch auf Datenlücken bezüglich möglicher Auswirkungen auf das Fortpflanzungssystem verwiesen und die Durchführung weiterer Studien empfohlen. Außerdem wurde von der EFSA eine Arbeitsgruppe gegründet, welche die Spezifikationen von Lebensmittelzusatzstoffen genauer festlegen soll, z.B. hinsichtlich der Partikelgrößenverteilung.

Trotz der beschriebenen Bewertungen hat die französische Regierung im April 2019 eine Verordnung verlassen, welche das Inverkehrbringen von Lebensmitteln mit dem Lebensmittelzusatzstoff E 171 ab dem 1. Januar 2020 für einen Zeitraum von einem Jahr in Frankreich verbietet [119]. Als Begründung für diese Entscheidung wird auf eine Stellungnahme der französischen Agentur für Lebensmittelsicherheit, Umwelt und Arbeitsschutz (ANSES) verwiesen. In dieser Stellungnahme wird der Mangel wissenschaftlicher Daten betont, welcher sich mit der Einstufung von TiO₂ als gesundheitlich unbedenklich nicht vereinbaren lässt [120]. Es wird die Erhebung weiterer

Daten zur Charakterisierung der verschiedenen physikalisch-chemischen Formen von TiO_2 und zusätzlicher toxikologischer Daten über die möglichen Auswirkungen ihrer Aufnahme gefordert. Im Juni 2019 reagierte die EFSA mit einem Statement, in dem sie schließt, dass das ANSES-Gutachten keine wesentlich neuen Erkenntnisse erhält, die eine Neubewertung von TiO_2 begründen würden [121]. Schon im Jahr 2017 hat die Europäische Kommission einen „Call for Data“ veröffentlicht, in welchem zur Durchführung der von der ESFA empfohlenen Studien zur Reproduktionstoxizität und zur genaueren Charakterisierung bis August 2019 aufgerufen wird. Eine abschließende Bewertung durch die EFSA wird Ende 2020 erwartet.

Auch zwei aktuelle Risikobewertungen in der Literatur betonen, dass aufgrund der aktuellen Datenlage ein Gesundheitsrisiko durch die orale Aufnahme von TiO_2 nicht ausgeschlossen werden kann [122, 123]. Winckler et al. empfehlen eine genauere Charakterisierung der TiO_2 -Partikel, eine ausführliche Untersuchung der Genotoxizität und der Auswirkungen von unverdaulichen Nanopartikeln auf das Lymphgewebe des Darms.

1.6.3 Alternativen zu TiO_2 in Überzugsformulierungen

Als mögliche Alternativen für das Weißpigment werden Carbonate (vor allem Calcium- und Magnesiumcarbonat), Talkum und Kaolin eingesetzt. Dabei können alternative Formulierungen nicht die Opazität eines TiO_2 -haltigen Überzugs erreichen. Zu diesem Schluss kam auch eine Studie des Chemiekonzerns Akzo Nobel. In dieser Studie wurde das Potenzial anderer anorganischer Pigmente abgeschätzt, die TiO_2 als Weißpigment ersetzen könnten [124]. Zum Vergleich wurden Zinksulfid, Zirkoniumdioxid, Calciumcarbonat und Bariumsulfat herangezogen. Aus dem Brechungsindex (gemessen bei 560 nm) wurde der Streukoeffizient als Funktion des Partikeldurchmessers berechnet und theoretische Berechnungen durchgeführt, wie dick eine Farbschicht sein muss, um dieselbe Deckkraft zu erzielen wie eine Beschichtung, die TiO_2 enthält. Die Ergebnisse dieser Studie sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Brechungsindex, Streufaktor und relative Filmdichte verschiedener anorganischer Pigmente, nach [120].

Pigment	Brechungsindex	Streufaktor/ μm^{-1}	relative Filmdicke
TiO ₂	2,914; 2,638	3,3	1
Zinksulfid	2,4	1,7	1,9
Zirkoniumdioxid	2,1	0,83	4,1
Calciumcarbonat	1,486; 1,658	0,026	130
Bariumsulfat	1,636	0,024	140

Hieraus lässt sich ableiten, dass selbst mit der besten Alternative, in diesem Falle Zinksulfid, eine doppelt so dicke Schicht notwendig wäre, um eine vergleichbare Deckung wie mit dem TiO₂-haltigen Film zu erreichen. Calciumcarbonat, welches schon jetzt in alternativen Fertigmischungen von Coatingherstellern verwendet wird, zeigt einen deutlich geringeren Brechungsindex und ein Film müsste über 100-mal dicker sein, um das gleiche Deckvermögen aufzuweisen wie ein TiO₂-Film. Beispiele für auf dem Markt befindliche TiO₂-freie weiße Fertigmischungen und darin enthaltene Pigmente sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Beispiele für TiO₂-freie weiße Fertigmischungen und darin enthaltene Pigmente.

Name	Hersteller	Pigment
Aquarius™ Prime TF White	Ashland	Calciumcarbonat
AquaPolish® P white 014.117	Biogrund	Calciumcarbonat, Dicalciumphosphat
AquaPolish® P white 014.123	Biogrund	Magnesiumcarbonat, Mikrokristalline Cellulose, Dicalciumphosphat

2 Ziele der Arbeit

Ziel der Arbeit war die Erweiterung der Anwendbarkeit und die Optimierung der Überwachung von Beschichtungsprozessen mittels Raman-Spektroskopie als PAT-Werkzeug. Außerdem sollten die Ergebnisse dieser Arbeit dazu dienen, die Grenzen dieses PAT-Werkzeuges und die daraus entstehenden Einschränkungen in der Prozessüberwachung besser zu verstehen.

Da sich durch die Raman-Spektroskopie nur ein Mittelwert des Massenauftrages vieler Tabletten vorhersagen lässt, kann keine Aussage über die Gleichmäßigkeit des Überzuges auf jeder einzelnen Tablette bzw. zwischen verschiedenen Tabletten einer Charge gemacht werden. Um die Bedeutung dieser Einschränkung besser abschätzen zu können, sollten die Verläufe der CU_{inter} und der CU_{intra} in Abhängigkeit von der Prozessdauer genauer untersucht werden. Im Vordergrund stand hier die Untersuchung, ob die Abnahme der CU_{inter} durch einen linearen Verlauf gegen $\frac{1}{\sqrt{t}}$ beschrieben werden kann und kein Residualwert zu erwarten wäre, oder ob diese sich einem Residualwert ungleich null annähert.

Außerdem sollte die Raman-Spektroskopie in dieser Arbeit auf die Überwachung der aufgetragenen Überzugsmasse während mehrschichtiger Beschichtungsprozesse ausgeweitet werden. Dabei wurden verschiedene multivariate Datenanalysemethoden (PLSR-Analyse und MCR-Analyse) für die Vorhersage der aufgetragenen Überzugsmasse herangezogen und miteinander hinsichtlich ihrer Modellgüte und Vorhersagefähigkeit verglichen. Auch wurde deren Eignung für eine Endpunktbestimmung beurteilt. Des Weiteren sollten Echtzeit-Messungen realisiert werden und realistisch anwendbare Bedingungen bei der Bildung und Anwendung von PLSR-Modellen verwendet werden. Beispielsweise sollten nur Vorbearbeitungsmethoden für die Spektren verwendet werden, welche sich in Echtzeit-Messungen und –Vorhersagen implementieren lassen. Auch der Einfluss des Wachstums eines Vorhersage-Datensatzes durch das Hinzufügen von Datensätzen mehrerer Chargen auf die Güte und Vorhersagefähigkeit von PLSR-Modellen wurde in dieser Arbeit genauer untersucht.

Bisher erfolgte die Modellerstellung und Optimierung für jede Kombination aus Überzugszubereitung und Kernen individuell. Da die Modellerstellung herausfordernd und zeitintensiv ist, stellt dies eine große Hürde für die Nutzung der Raman-Spektroskopie als

PAT-Werkzeug in der Praxis dar. Daher sollte in einem weiteren Teil dieser Arbeit eine erste Machbarkeitsstudie für die Entwicklung und Anwendung von PLSR-Modellen für eine spezifische Überzugformulierung auf verschiedene Kerne durchgeführt werden. Hier sollte die Machbarkeit anhand des Überzugsprozesses von drei verschiedenen Kernen (ASS, Diclofenac und Placebo) mit zwei verschiedenen Überzügen überprüft werden.

TiO₂ stellt das wichtigste Weißpigment in Überzugzubereitungen dar. Aufgrund seiner ausgeprägten Raman-Aktivität ist es außerdem ein wichtiger Raman-Marker für die Prozesskontrolle. Das Pigment steht aktuell aufgrund des Verdachtes einer krebserregenden Wirkung unter Kritik. Um die Folgen eines Verbotes von TiO₂ und einem daraus folgenden Verschwinden des Weißpigments aus Überzugzubereitungen besser abschätzen zu können, sollte in dieser Arbeit ein TiO₂-haltiger Überzug mit drei alternativen weißen Überzügen verglichen werden. Dabei wurden zunächst die Eigenschaften Deckkraft, Lichtschutz eines photoreaktiven Wirkstoffes und Zerfallszeit untersucht. Auch sollte betrachtet werden, ob sich die Raman-Spektroskopie auf die weniger Raman-aktiven weißen Überzüge ohne TiO₂-Zusatz anwenden lässt.

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 Coating Uniformity*

3.1.1 Einleitung

Die Gleichmäßigkeit des Films auf einer einzelnen Tablette und zwischen verschiedenen Tabletten einer Charge lässt sich mittels inline Raman-Spektroskopie nicht verfolgen. Dies liegt darin begründet, dass eine Messung immer einen Mittelwert über eine Vielzahl von Tabletten abbildet. So sind keine Rückschlüsse auf die Gleichmäßigkeit des Massenauftrags auf einzelne Tabletten möglich. Um die Bedeutung dieser Einschränkung möglichst genau abzuschätzen, wurde der Verlauf der CU über lange Prozesszeiten untersucht. Dabei wurde sowohl der Verlauf der CU_{inter} als auch der CU_{intra} betrachtet. Insgesamt wurden drei Versuchsreihen mit maximalen Prozesszeiten von 12, 24, und 28 h durchgeführt. Anhand Versuchsreihe A1 (24 h) und A2 (28 h) wurde die CU_{inter} eines klaren Überzugs mittels Massenanalyse untersucht (Abschnitt 6.4.5). Dabei wurde der individuelle Massenzuwachs für mindestens 100 Tabletten pro Probenzeitpunkt bestimmt. Die CU_{intra} wurde anhand eines pigmenthaltigen Überzugs in Versuchsreihe A3 mittels $X\mu CT$ -Messungen bestimmt (Abschnitt 6.4.6). Außerdem wurden Untersuchungen zu den Unterschieden in der Schichtdicke am Rand und an der Krümmung der überzogenen Tabletten durch $X\mu CT$ - und konfokal-chromatische Messungen durchgeführt (Abschnitt 6.4.7).

3.1.2 CU_{inter}

Zunächst werden die Ergebnisse der Versuchsreihe A1 beschrieben, bei welcher ein klarer Überzug mit einer maximalen Prozesszeit von 24 h aufgetragen wurde (Überzugsformulierung: Abschnitt 6.2.1 Tabelle 21, Prozessparameter: Abschnitt 6.3.3, Tabelle 26). Wie in Abbildung 6 (links) gezeigt, nimmt die mittlere Masse der Tabletten linear mit der Sprühdauer zu. Nach 24 h wurde eine mittlere Massenzunahme von 91,6 mg pro Tablette erreicht. Dies entspricht einer Massenzunahme von 36,3 % basierend auf der Ausgangsmasse der nicht überzogenen Kerne.

*Teile des Kapitels sind in dem Manuskript „Effect of coating time on inter- and intra-tablet coating uniformity“ bereits veröffentlicht (siehe Abschnitt Publikationen).

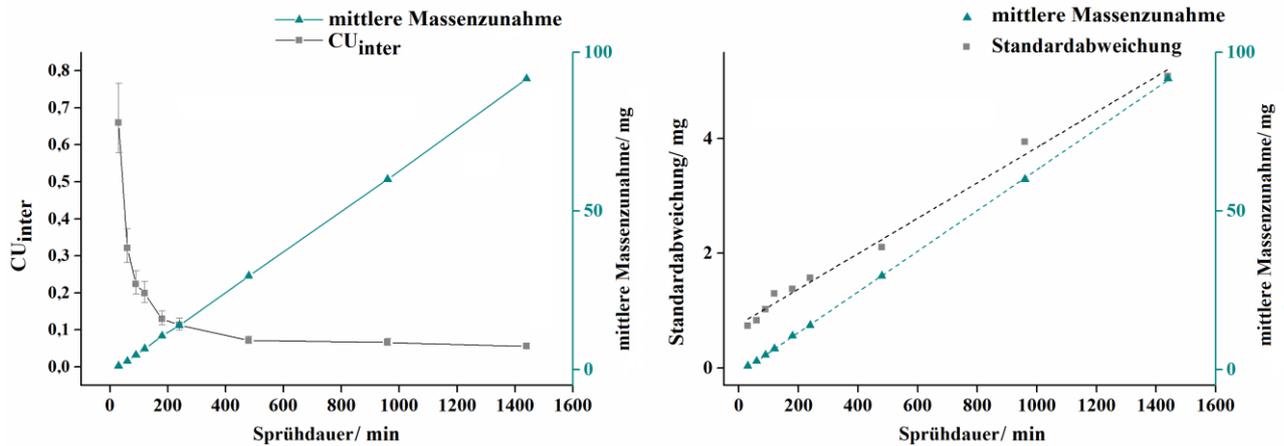


Abbildung 6: Links: CU_{inter} (\pm KI (95 %)) und mittlere Massenzunahme in Abhängigkeit von der Sprühdauer. Rechts: mittlere Massenzunahme und Standardabweichung der Massenzunahme in Abhängigkeit von der Sprühdauer. $n=100$, Versuchsreihe A1

Die Betrachtung von Abbildung 6 (links) zeigt einen nichtlinearen Verlauf der CU_{inter} . Auch scheint CU_{inter} sich einem Residualwert > 0 anzunähern. Allerdings ist es fraglich, ob dieser Residualwert in dieser Versuchsreihe erreicht wurde, da zwischen den letzten beiden Datenpunkten noch eine leichte Verringerung von CU_{inter} beobachtet werden kann (von 0,066 auf 0,055). Da dieser Unterschied eine statistische Signifikanz zeigte ($p < 0,01$), ist davon auszugehen, dass das Residuum hier nicht erreicht wurde. Der sehr hohe CU_{inter} -Wert für den ersten Probenzeitpunkt (30 min) kann dadurch erklärt werden, dass zu diesem frühen Zeitpunkt noch nicht alle Tabletten mit der Sprühflüssigkeit in Kontakt gekommen sind. Außerdem trat teilweise ein leichter Abrieb der noch nicht überzogenen Tabletten auf. Beides führte durch die Abnahme der Masse einiger Proben im Vergleich zum Anfangswert zu einer erhöhten CU_{inter} . Die Zunahme der absoluten Standardabweichung zeigte, wie die Zunahme der Massenzunahme, einen linearen Verlauf. Nach Gleichung 10 kann CU_{inter} aus dem Verhältnis der Steigung von Standardabweichung (sd) und mittlerer Massenzunahme (wg) berechnet werden. Unter der Annahme, dass beide einen linear anwachsenden Verlauf über die Zeit zeigen, kann aus diesem Verhältnis t_{∞} berechnet werden. Dabei gibt t_{∞} die in diesem Prozess minimal erreichbare CU_{inter} an. An diesem Punkt des Prozesses wird die lineare Funktion nahezu ausschließlich durch die Steigung bestimmt, wobei der Achsenabschnitt vernachlässigbar ist. Daraus folgt nach Müller [14] die Möglichkeit der Vorhersage von t_{∞} durch Gleichung 10:

$$CU_{inter}(t_{\infty}) = \frac{\text{Steigung (sd)}}{\text{Steigung (wg)}} = \frac{0,0031 \text{ mg/min}}{0,0642 \text{ mg/min}} = 0,0483 \quad \text{Gleichung (10)}$$

In dieser Studie wurde für die mittlere Massenzunahme ein R^2 von 0,9999 und für die Standardabweichung ein R^2 von 0,9921 erreicht. Außerdem zeigten sich keine systematischen Abweichungen, sodass von einem linearen Verlauf ausgegangen werden kann. Aus der Steigung der Standardabweichung (0,0031 mg/ min) und der Steigung der mittleren Massenzunahme (0,0642 mg/ min) ergab sich somit nach Gleichung 10 ein t_∞ von 0,0483. Nach einer Sprühdauer von 24 h wurde ein experimenteller CU_{inter} -Wert von 0,051 erreicht, welcher nah an dem vorhergesagten Wert von 0,0483 liegt. Im Vergleich berechneten Müller und Kleinebudde einen Wert von 0,045 für einen Coatingversuch der ebenfalls in einem BFC 5 Laborcoater durchgeführt wurde [13]. Hierbei handelt es sich um einen berechneten Wert, wobei die Sprühdauer insgesamt bei 400 min lag und eine CU_{inter} von 0,061 zu diesem Zeitpunkt erreicht wurde. Experimentell wurde der vorhergesagte Wert in der Studie von Müller et al. nicht erreicht.

Wenn man von einer linearen Zunahme der Masse und der Standardabweichung ausgeht, wobei die Massenzunahme im Ursprung beginnt und die Standardabweichung einen Achsenversatz zeigt, so kann eine umgekehrte Proportionalität der CU zur Sprühdauer t und das Erreichen eines Residualwertes angenommen werden. Wie in Gleichung 11 beschrieben, wird dieser Residualwert k durch das Verhältnis der Steigung der Standardabweichung und der Steigung der Massenzunahme beschrieben. Demzufolge sollte es möglich sein $CU_{inter}(t_\infty)$ aus dem y-Achsen Schnittpunkt einer Auftragung von CU_{inter} gegen $\frac{1}{t}$ zu bestimmen.

$$\begin{aligned}
 CU_{inter} &= \frac{\text{Standardabweichung}}{\text{Massenzunahme}} = \frac{\text{Steigung (sd)} \cdot t + k}{\text{Steigung (wg)} \cdot t} \\
 &= \frac{\text{Steigung (sd)}}{\text{Steigung (wg)}} + \frac{k}{\text{Steigung (wg)} \cdot t} = \frac{\text{Steigung (sd)}}{\text{Steigung (wg)}} + \frac{k}{\text{Steigung (wg)}} \cdot \frac{1}{t} \quad \text{Gleichung (11)}
 \end{aligned}$$

Diese Hypothese sollte mit der alternativen und in der Literatur häufig angenommenen Hypothese verglichen werden, welche besagt, dass CU_{inter} proportional zu $\frac{1}{\sqrt{t}}$ abnimmt [23, 24, 125]. Hierzu wurde CU_{inter} gegen $\frac{1}{\sqrt{t}}$ und gegen $\frac{1}{t}$ aufgetragen (Abbildung 7).

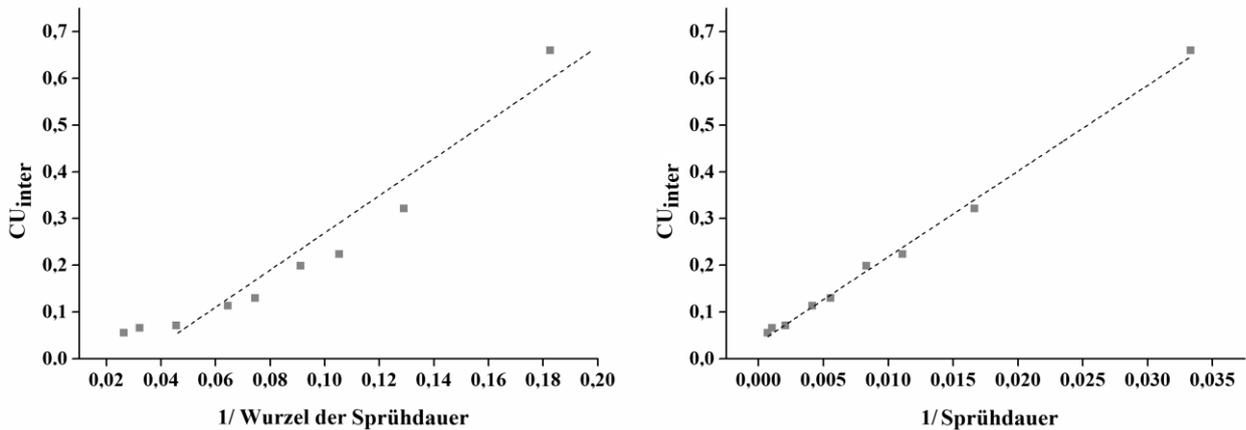


Abbildung 7: Links: CU_{inter} in Abhängigkeit von $\frac{1}{\sqrt{t}}$; Rechts: CU_{inter} in Abhängigkeit von $\frac{1}{t}$. Versuchsreihe A1

Aus Abbildung 7 (links) ist ersichtlich, dass die Daten bei einer Auftragung gegen $\frac{1}{\sqrt{t}}$ keinen linearen Verlauf zeigten. Dies wird zum einen durch das geringe Bestimmtheitsmaß ($R^2=0,9178$) und zum anderen durch eine nicht-zufälligen Abweichung von dem vorhergesagten Trend deutlich. Die Auftragung von CU_{inter} gegen $\frac{1}{t}$ zeigte keine systematischen Abweichungen vom linearen Trend und außerdem ein höheres Bestimmtheitsmaß ($R^2=0,9962$).

Um den CU_{inter} -Endwert zu verkleinern und ein Plateau (und somit t_{∞}) zu erreichen, wurde eine zweite Studie mit einem klaren Überzug durchgeführt (Überzugsformulierung: Abschnitt 6.2.1 Tabelle 21). In Studien, welche den Einfluss verschiedener Prozessparameter auf die CU_{inter} untersuchten, wurde vor allem für die Trommelgeschwindigkeit, die Anzahl der Sprühdüsen und den Sprühdruk ein Einfluss festgestellt, wobei die Ergebnisse, welcher Parameter den höchsten Einfluss hat nicht einheitlich waren [11, 15, 26]. Durch die Erhöhung der Trommelgeschwindigkeit konnte die CU_{inter} in verschiedenen Studien vermindert werden [20, 27]. Für zu hohe Trommelgeschwindigkeiten wurde jedoch auch eine Abnahme der Durchmischungsgleichmäßigkeit aufgrund eines positiven Zusammenhanges zwischen der Geschwindigkeit des Tablettenbetts und des dynamischen Schüttwinkels beschrieben, was eine Abnahme der CU_{inter} zu Folge hat [126]. Eine Erhöhung der Sprühdauer und/ oder der Anzahl an Sprühdüsen hätte eine weitere Erhöhung des Massenauftrages zur Folge gehabt. Da dies bei einem Massenzuwachs von bereits $> 36\%$ in Versuchsreihe A1 nicht erwünscht war, wurde lediglich die Trommelgeschwindigkeit in Versuchsreihe A2 von 15 auf 16 UpM erhöht (Prozessparameter: Abschnitt 6.3.3, Tabelle 26). Auf eine starke Erhöhung der

Trommelgeschwindigkeit wurde aufgrund des von Dreu et al. festgestellten Zusammenhanges verzichtet [126]. Auch ist die durch erhöhte Trommelgeschwindigkeit steigende Reibung zwischen den Tablettenkernen zu beachten. So zeigte sich auch in einer Studie in einem semi-kontinuierlichen Coater mit einer Batch-Größe von 9-15 kg eine Abnahme der Gleichförmigkeit des Filmauftrages bei Umdrehungsgeschwindigkeiten über 18 UpM [46]. Neben der Erhöhung der Trommelgeschwindigkeit wurde die Prozessdauer auf insgesamt 28 h verlängert. Abbildung 8 zeigt die Ergebnisse der zweiten Versuchsreihe (A2).

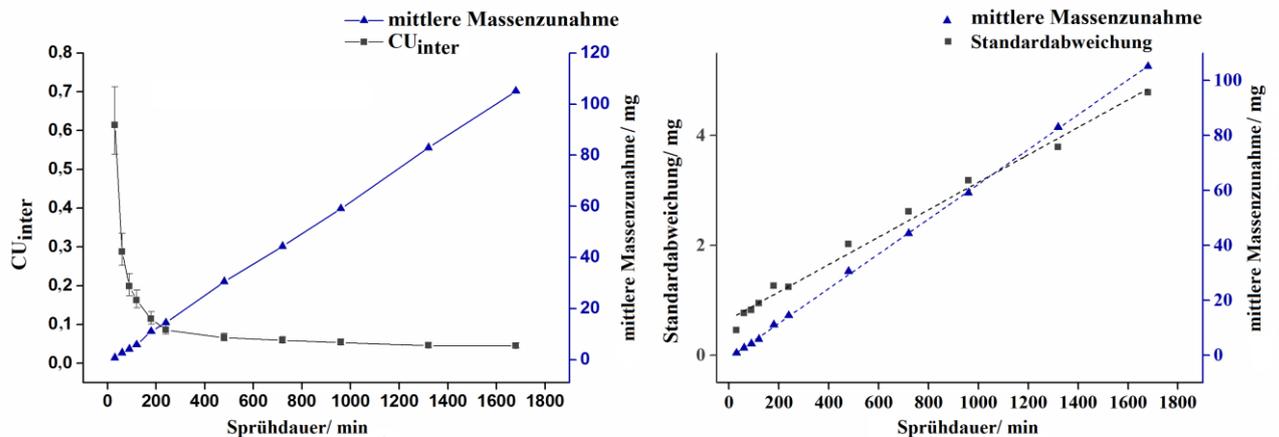


Abbildung 8: Links: CU_{inter} ($\pm KI$ (95 %)) und mittlere Massenzunahme in Abhängigkeit von der Sprühdauer. Rechts: mittlere Massenzunahme und Standardabweichung der Massenzunahme in Abhängigkeit von der Sprühdauer. $n=100$, Versuchsreihe A2

In dieser Versuchsreihe wurde nach einer Sprühdauer von 1680 min eine finale CU_{inter} von 0,0455 erreicht. Die mittlere Massenzunahme von 105,1 mg entspricht einem Massenzuwachs von 41,7 % in Bezug auf die initiale Kernmasse. Wie in Abbildung 8 (links) gezeigt, wurde zwischen den letzten zwei Datenpunkten bei 1320 min (0,0456) und 1680 min (0,0455) kein Unterschied mehr in der CU_{inter} festgestellt ($p > 0,99$). Demnach kann vermutet werden, dass hier der Residualwert und damit die minimal erreichbare CU_{inter} erzielt wurde. Wieder zeigten Standardabweichung und mittlere Massenzunahme einen linearen Anstieg (Abbildung 8, rechts). Aus den Steigungen der Standardabweichung und der Massenzunahme wurde die $CU_{inter}(t_{\infty})$ vorhergesagt. Dafür wurden nur die Datenpunkte der ersten Prozesshälfte verwendet. Hier ergab sich eine Steigung von 0,0028 mg/ min für den Verlauf der Standardabweichung und von 0,0632 mg/ min für den Verlauf des Massenzuwachses. Daraus ergibt sich für $CU_{inter}(t_{\infty})$ ein Wert von 0,0443. Dieser Wert ist nah an dem experimentell bestimmten Wert von 0,0456, welcher als Residualwert nach 1320 min erreicht wurde. Just et al. führten ebenfalls Studien in einem BFC 5 Laborcoater

mit zwei Sprühdüsen durch. Hier konnte ein CU_{inter} -Wert von 0,045 bereits nach einer Sprühdauer von 180 min erreicht werden [15]. Allerdings war dieser Wert das Ergebnis einer umfassenden Prozessoptimierung und die aufgetragene Sprühzubereitung enthielt einen höheren Feststoffanteil. In anderen Optimierungsversuche in einem BFC 5 Laborcoater wurde eine CU_{inter} von 0,054 nach 460 min Sprühdauer erreicht [14]. Die vergleichsweise hohen CU_{inter} Werte der hier gezeigten Daten könnte außerdem unter anderem in der mehrfachen Unterbrechung der Beschichtungsprozesse zur Probennahme begründet sein. Die Höhe der CU_{inter} -Werte hat allerdings nur einen Einfluss auf die Zeit, nach dem der Residualwert erreicht wird. Der gezeigte Kurventrend und der Fakt, dass CU_{inter} ein Plateau erreicht wird hierdurch nicht infrage gestellt.

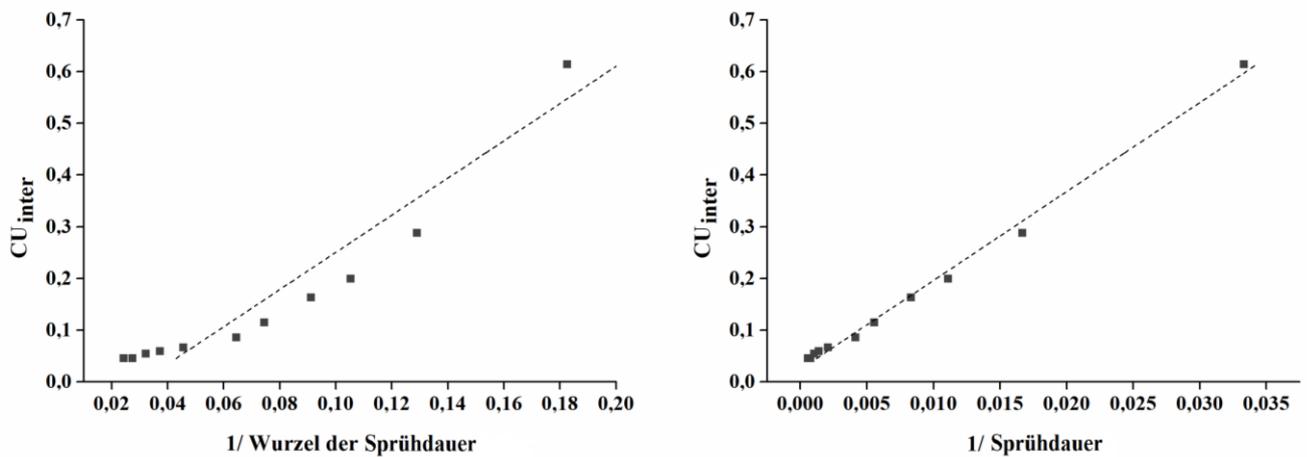


Abbildung 9: Links: CU_{inter} in Anhängigkeit von $\frac{1}{\sqrt{t}}$. Rechts: CU_{inter} in Anhängigkeit von $\frac{1}{t}$. Versuchsreihe A2

Auch in Versuchsreihe A2 konnte keine lineare Korrelation zwischen CU_{inter} und $\frac{1}{\sqrt{t}}$ festgestellt werden ($R^2= 0,9009$). Des Weiteren zeigten sich in der entsprechenden Auftragung eine nicht-zufällige Abweichung vom erwarteten linearen Trend (Abbildung 9, links). Die Auftragung von CU_{inter} gegen $\frac{1}{t}$ lässt mit einem R^2 von 0,9941 und ohne systematische Abweichungen eher auf einen linearen Trend schließen (Abbildung 9, rechts). Die vorliegenden Daten aus Versuchsreihe A1 und A2 unterstützen die Hypothese, dass CU_{inter} umgekehrt proportional zu Wurzel der Sprühdauer abnimmt, nicht.

Die Masse der überzogenen Tabletten kann durch Veränderungen des Wassergehaltes vor und nach dem Überzugsprozess beeinflusst werden. Um auszuschließen, dass der Wassergehalt der Tabletten einen Einfluss auf die gezeigten Ergebnisse hat, wurde dieser durch Bestimmung des Trocknungsverlustes der überzogenen und nicht überzogenen

Tabletten bestimmt (Abschnitt 6.4.5.3). Alle untersuchten Tabletten zeigten einen Trocknungsverlust $< 1 \%$ und es konnte kein Unterschied zwischen den überzogenen und nicht überzogenen Tabletten festgestellt werden. So zeigten die nicht überzogenen Kerne einen Trocknungsverlust zwischen 0,55 und 0,72 % und die überzogenen Tabletten zeigten nach einer Sprühdauer von 28 h Werte zwischen 0,52 und 0,78 %.

3.1.3 Bestimmung der CU_{intra} mittels $X\mu\text{CT}$

Die in Abschnitt 3.1.2 mittels Massenanalyse erhaltenen Ergebnisse erlauben keine Rückschlüsse auf die CU_{intra} , also die Gleichmäßigkeit der Schichtdicke des Films der einzelnen Tablette. Zur Untersuchung dieser Gleichmäßigkeit wurden $X\mu\text{CT}$ -Messungen durchgeführt (Abschnitt 6.4.6.2). Die Tabletten aus den Versuchsreihen A1 und A2 wurden mit einer klaren Polymerlösung überzogen. Aufgrund des zu geringen Kontrastunterschiedes zwischen Film und Kern, konnten die Schichtdicken dieser Versuche nicht mittels $X\mu\text{CT}$ bestimmt werden. Daher wurde eine weitere Versuchsreihe A3 durchgeführt (Prozessparameter: Abschnitt 6.3.3, Tabelle 26). Hier wurde dem Überzug TiO_2 als Pigment zugefügt um die Dichte der Filmschicht und somit den Kontrast zwischen Kern und Film zu erhöhen (Überzugsformulierung: Abschnitt 6.2.1 Tabelle 21). Aus den $X\mu\text{CT}$ -Bildern wurde die mittlere Schichtdicke, die Standardabweichung der Schichtdicke und der entsprechende Variationskoeffizient (CU_{intra}) bestimmt. Um den hohen Rechenaufwand während der Auswertung zu verringern, wurde immer nur die Schichtdicke einer Tablettenhälfte ermittelt. Es wurde jedoch angenommen, dass dieser aufgrund der Symmetrie der Tabletten als repräsentativ für die gesamte Tablette angesehen werden kann. Die mittlere Schichtdicke nimmt über die Sprühdauer zu, während CU_{intra} mit einem vergleichbaren Trend wie CU_{inter} abnimmt (siehe Abbildung 10, links).

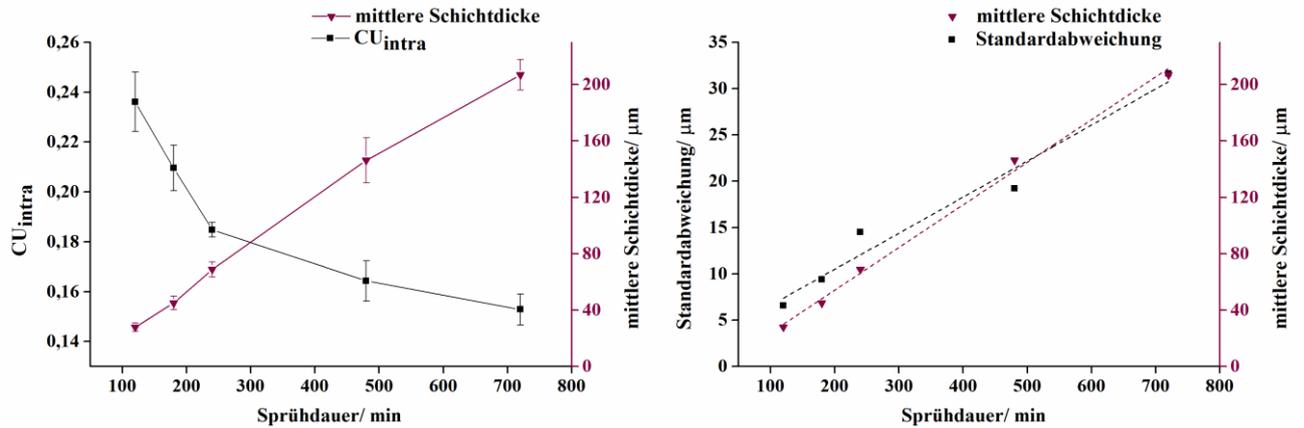


Abbildung 10: Links: CU_{intra} (\pm KI (95 %)) und mittlere Schichtdicke in Abhängigkeit von der Sprühdauer. Rechts: mittlere Schichtdicke und Standardabweichung der Schichtdicke in Abhängigkeit von der Sprühdauer. $n=3$, X_{μ} CT-Messungen, Versuchsreihe A3

Innerhalb der untersuchten Sprühdauer von 720 min erreicht CU_{intra} kein Plateau. Eine präzise Vorhersage von CU_{intra} bei t_{∞} ist aufgrund dieser Daten schwierig. Auch für die CU_{intra} ist ein linearer Verlauf zu $\frac{1}{\sqrt{t}}$ beschrieben [34, 35]. Dies kann mir den vorliegenden Daten nicht widerlegt werden, da der Auftrag von CU_{intra} gegen $\frac{1}{\sqrt{t}}$ zeigt keine systematischen Abweichungen von einem linearen Trend zeigt (siehe Abbildung 11, links). Jedoch zeigten auch die Standardabweichung und die mittlere Schichtdicke einen linearen Anstieg, wonach auch ein Trend gemäß CU_{inter} , welcher in einem Plateau endet, möglich wäre. Auch der Auftrag von CU_{intra} gegen $\frac{1}{t}$ zeigte keine systematischen Abweichungen von einem linearen Trend (Abbildung 11, rechts). Hier ist zu betonen, dass zu jedem Probenzeitpunkt nur jeweils 3 von insgesamt 13 900 Tabletten vermessen wurden.

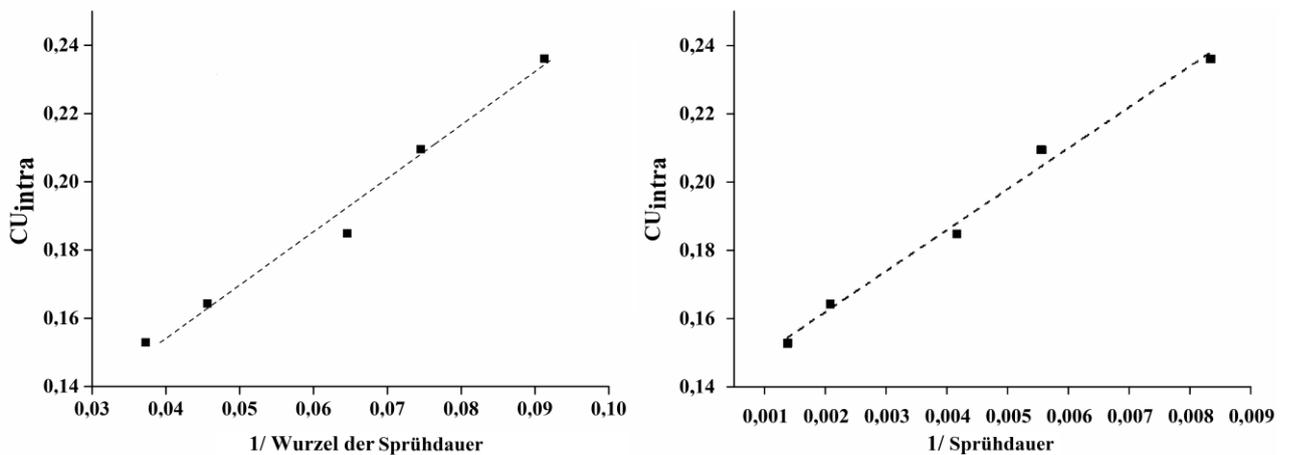


Abbildung 11: Links: CU_{intra} in Abhängigkeit von $\frac{1}{\sqrt{t}}$. Rechts: CU_{intra} in Abhängigkeit von $\frac{1}{t}$. $n=3$, Versuchsreihe A3, X_{μ} CT-Messungen

Die geringe Probenzahl ist in der hohen Messdauer und dem hohen Aufwand der Datenauswertung begründet. Um eine endgültige Aussage über den Verlauf von CU_{intra} zu treffen, muss eine höhere Probenanzahl herangezogen und die Sprühdauer erhöht werden.

3.1.4 Vergleich der Schichtdicken an Steg, Rand und Kurvatur

Die beschriebene $X\mu$ CT-Methode ermöglichte nicht nur die Schichtdickenbestimmung über die gesamte Tablettenhälfte, sondern auch über separierte Teile der Filmschicht. So wurden die mittlere Schichtdicke und deren Korrelationskoeffizient separat für Steg, Kalotte und Rand der Tablette berechnet (Abschnitt 6.4.7.1). In verschiedenen Studien wurden bereits höhere Schichtdicke an Kalotte im Vergleich zum Steg festgestellt [127, 128]. Der Unterschied wird mit der höheren Aufenthaltsdauer der Tablettenskalotte in der Sprühzone erklärt. Jedoch wurden auch schon gegenläufige Ergebnisse beschrieben. Während Malaterre et al. für einen Massenauftrag von 10 % eine höhere Schichtdicke an der Kalotte fanden, zeigten die Tabletten bei einem Massenauftrag von 18 % jedoch eine höhere Filmdicke an den Stegen [127]. In einer Studie von Ho et al. zeigten die überzogenen Tabletten an den Stegen eine um 33 % dünnere Schichtdicke als an den Kalotten auf [129]. Die Ergebnisse der hier durchgeführten Studie sind in Abbildung 12 (links) dargestellt. Die Kalotten wiesen eine Filmdicke zwischen 27 und 215 μm und die Stege zwischen 30 und 190 μm auf. Dabei ließen sich für Sprühzeiten < 240 min keine Unterschieden zwischen den 3 Tablettenabschnitten feststellen.

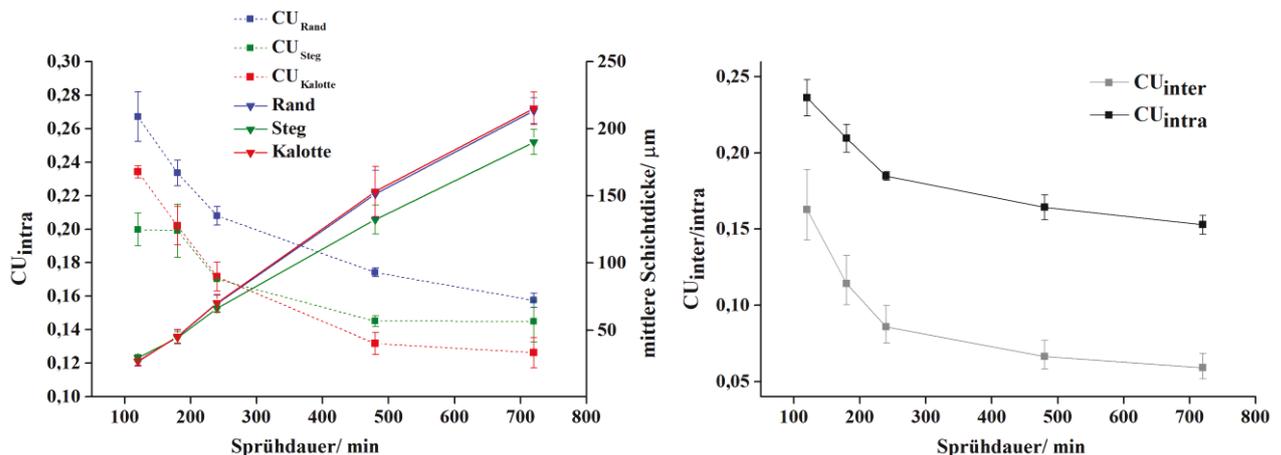


Abbildung 12: Links: CU_{intra} ($\pm s$) und mittlere Schichtdicke ($\pm s$) der $X\mu$ CT-Messungen in Abhängigkeit von der Sprühdauer. $n=3$, Versuchsreihe A3; Rechts: CU_{inter} (Versuchsreihe A2) und CU_{intra} (Versuchsreihe A3) bei verschiedenen Sprühdauer.

Nach längerer Prozesszeit zeigten die Stege der Tabletten eine geringere Schichtdicke im Vergleich zu Tablettenkalotte und Tablettenrand. Es konnten keine Unterschiede

zwischen den Schichtdicken von Kalotte und Rand festgestellt werden. Hinsichtlich der CU_{intra} stellten auch Brock et al. höhere Werte am Tablettensteg im Vergleich zur Tablettenkalotte fest [130]. Dies konnte mit den vorliegenden Daten nur für Sprühzeiten > 240 min bestätigt werden. Nach einer Sprühdauer von 480 und 720 min wurde an den Tablettenstegen eine CU_{intra} von 0,145 berechnet. Damit zeigte die Schichtdicke an den Kalotten mit CU_{inter} -Werten von 0,132 nach 480 min und 0,126 nach 720 min eine etwas höhere Gleichmäßigkeit. Die höchste CU_{intra} zu allen Sprühzeitpunkten wurde in dieser Studie an den Tablettenrändern gefunden.

Des Weiteren wurde das Verhältnis der Schichtdicke an Kalotte \bar{d}_k und Steg \bar{d}_s (Face Centre Ratio, FCR) gemäß Brock et al. nach folgender Gleichung berechnet [128, 130]:

$$FCR = \frac{\bar{d}_k}{\bar{d}_s} \quad \text{Gleichung (12)}$$

wobei \bar{d}_k die mittlere Schichtdicke der Kalotte und \bar{d}_s die mittlere Schichtdicke des Stegs darstellt. Die Ergebnisse sind in

Tabelle 4 dargestellt. Am ersten untersuchten Zeitpunkt von 120 min wurde ein FCR von 0,91 festgestellt. Hier wies die Krümmung eine geringere Schichtdicke im Vergleich zum Steg auf. Für alle anderen Zeitpunkte wurde ein $FCR > 1$ gefunden, was eine geringere Schichtdicke am Steg im Vergleich zur Krümmung impliziert. Den höchsten FCR-Wert wiesen die Tabletten nach einer Sprühdauer von 480 min auf (1,16).

Tabelle 4: Schichtdicke der Tabletten an Krümmung und Steg $\pm s$ und daraus berechneter FCR nach verschiedener Sprühdauer. X μ CT-Messungen, n=3

Sprühdauer/ min	Schichtdicke Krümmung/ μm	Schichtdicke Steg/ μm	FCR
120	26,8 \pm 3,9	29,5 \pm 2,5	0,91
180	45,3 \pm 5,8	44,6 \pm 4,7	1,01
240	70,2 \pm 7,3	66,4 \pm 3,7	1,05
480	153,3 \pm 13,8	132,4 \pm 12,1	1,16
720	215,1 \pm 13,8	190,4 \pm 10,5	1,13

Hier war die Filmschicht am Steg um 13,6 % dünner als an der Kalotte. Der leichte Abfall des FCR zwischen 480 und 720 min sollte aufgrund der jeweiligen Standardabweichungen kritisch betrachtet werden. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die allgemeine Annahme, dass die Filmdicke am Steg geringer ist als an der Krümmung hier nur für eine längere Coatingdauer belegt werden konnte. Da jedoch nur drei Tabletten

pro Zeitpunkt vermessen wurden, können die Ergebnisse nur als leichter Indikator angesehen werden.

Um die Probenanzahl zu erhöhen, wurde das FCR zusätzlich mittels konfokal-chromatischer Messungen bestimmt (Abschnitt 6.4.7.2). Hier wurden jeweils zehn Tabletten pro Probenzeitpunkt vermessen. Es ist zu betonen, dass die Absolutwerte nicht direkt mit den Absolutwerten der X μ CT-Messungen verglichen werden können. Die konfokal-chromatischen Messungen sind nur mit transparenten Filmen möglich, während der Filmzubereitung für die X μ CT-Messungen Pigmente zugesetzt werden müssten. So handelt es sich um verschiedene Überzugszubereitungen, wodurch verschiedene Filmdicken und Massenaufträge erreicht wurde. Die X μ CT-Messungen wurden anhand der Proben aus Versuchsreihe A3 durchgeführt, die konfokal-chromatischen Messungen mit den Proben der Versuchsreihe A2. Die konfokal-chromatische Sonde ermöglichte schnelle Messungen ohne nennenswerten Rechenaufwand. Die mittels konfokal-chromatischer Messungen berechneten FCR-Werte sind in Tabelle 5 angegeben.

Tabelle 5: Punktueller Schichtdicke der Tabletten an Kurvatur und Steg \pm s und daraus berechneter FCR bei verschiedener Sprühdauer. n=10, Versuchsreihe A2, konfokal-chromatische Messungen

Sprühdauer/ min	Schichtdicke Kurvatur/ μm	Schichtdicke Steg/ μm	FCR
60	13,5 \pm 0,9	14,2 \pm 1,0	0,95
120	22,0 \pm 1,6	22,7 \pm 1,6	0,97
240	40,6 \pm 1,8	38,9 \pm 1,4	1,04
480	88,4 \pm 5,4	77,3 \pm 6,1	1,14

Auch hier war eine Zunahme der Schichtdicke mit steigender Sprühdauer zu beobachten. Es kann der gleiche Trend festgestellt werden, wie schon mittels der X μ CT-Messungen. Für Sprühzeiten < 120 min liegt das FCR < 1 und für längere Sprühzeiten > 1. Die Vermutung, dass eine höhere Schichtdicke an den Kalotten als an den Stegen nur bei höheren Sprühzeiten bzw. Massenaufträgen zu finden ist, wird mit den gezeigten Daten bestätigt. Abbildung 13 zeigt den den FCR der vermessenen Tabletten in Abhängigkeit von der Sprühdauer. Die Messungen zeigten eine hohe Variabilität und das 95 % Konfidenzintervall der ersten Messung (60 min) enthält die Grenze von 1. Wie aus den gezeigten Einzelwerten jedoch hervorgeht, ist dies vor allem auf den Wert einer einzelnen Tablette zurückzuführen. Die Ergebnisse zeigen einen eindeutigen Trend, welcher die Ergebnisse der X μ CT-Messungen unterstützt.

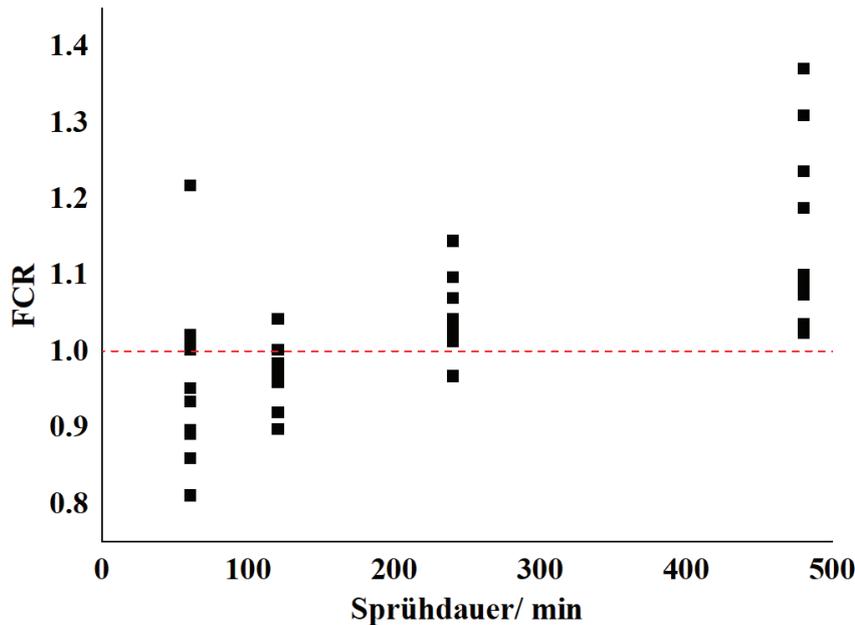


Abbildung 13: Kurvatur-Steg-Verhältnis (FCR) in Abhängigkeit von der Sprühdauer.
n= 10, Versuchsreihe A2, konfokal-chromatische Messungen

Die hohen Standardabweichungen können mit der Messweise der konfokal-chromatischen-Sonde erklärt werden. So handelt es sich hier nur um punktuelle Messungen, welche durch Variabilität der Schichtdicke auf der einzelnen Tablette stark beeinflusst werden können. Da durch die $X\mu$ CT-Messungen eine Schichtdickenverteilung erhalten wird, werden die Werte durch punktuelle Variabilitäten in der Schichtdicke nicht verzerrt. Messungen mittels konfokal-chromatischer Sonde waren außerdem nur für Schichtdicken zwischen 15 μ m und 100 μ m möglich. Die $X\mu$ CT-Messungen zeigten hier keine Einschränkungen, allerdings erhöht sich der Rechenaufwand mit der Schichtdicke der Tabletten deutlich.

3.1.5 Zusammenfassung

Durch die gezeigten Daten konnten neue Erkenntnisse des Einflusses der Sprühdauer auf die Gleichmäßigkeit von Überzügen gewonnen werden. Hinsichtlich der CU_{inter} konnte ein linearer Verlauf des Massenzuwachses und der Standardabweichung bestätigt werden. Dies impliziert eine umgekehrt proportionale Abnahme der CU_{inter} mit der Sprühdauer, wobei ein Residualwert erreicht wird. Dieser Residualwert konnte mit einer Sprühdauer > 24 h in Versuchsreihe A2 erreicht werden. Der erreichte Wert lag nah an dem vorausgesagten maximal erreichbaren CU_{inter} -Wert. Auftragungen der CU_{inter} -Werte gegen $\frac{1}{\sqrt{t}}$ zeigten keinen linearen Verlauf und es war eine systematische Abweichung vom linearen

Trend zu beobachten. Somit widersprechen die gezeigten Daten der Hypothese, dass CU_{inter} reziprok proportional zur Wurzel der Sprühdauer abnimmt.

Eine solche Bewertung hinsichtlich des Verlaufes der CU_{intra} -Werte über die Sprühdauer ist anhand der gezeigten Daten nicht möglich. Es wurde ein ähnlicher Verlauf wie für die CU_{inter} festgestellt, allerdings wurde kein Plateau innerhalb einer Sprühdauer von 12 h erreicht. Um den Verlauf der CU_{intra} über die Sprühdauer genauer zu beschreiben sind demnach Versuche mit einer höheren Probenanzahl und einer längeren Prozessdauer notwendig. Die $X_{\mu\text{CT}}$ -Daten zeigten außerdem, dass die FCR-Werte zu Beginn des Prozesses < 1 liegen und mit steigender Coatingdauer auf Werte > 1 ansteigen, was bedeutet, dass die Schichtdicke nur bei höheren Prozesszeiten an der Kalotte höher ist als am Steg. Diese Annahme konnte mittels konfokal-chromatischer Messungen bestätigt werden.

3.2 Vorhersage des Massenauftrags in einem semi-kontinuierlichen Beschichtungsprozess

3.2.1 Einleitung

Die Anwendbarkeit der Raman-Spektroskopie als PAT-Werkzeug in einem kontinuierlichen Produktionsbetrieb konnte bereits in einer vorherigen Arbeit gezeigt werden [46]. Dabei wurde sie verwendet, um den Überzugsprozess von Tabletten zu überwachen, welche zuvor durch kontinuierliche Direkttablettierung hergestellt wurden. Auch in der vorliegenden Arbeit wurde die Raman-Spektroskopie verwendet, um mit dem Überziehen den letzten Prozessschritt einer kontinuierlichen Produktion überzogener Tabletten zu überwachen. Dabei lag der Schwerpunkt jedoch nicht in der Implementierung der Raman-Spektroskopie in einen solchen Prozess. Vielmehr sollte untersucht werden, welchen Einfluss die Implementierung von weiteren Kalibrier-Datensätzen in ein PLSR-Modell auf die Vorhersagefähigkeit des Modells hat. Dabei wurde erwartet, dass die Robustheit und die Vorhersagefähigkeit der PLSR-Modelle mit steigender Anzahl an Datensätzen zunehmen. Die verwendeten Ibuprofen-Tabletten wurden unmittelbar vor dem Überziehen kontinuierlich durch Walzenkompaktierung und anschließende Tablettierung mit einem Durchsatz von 10 kg/h hergestellt. Die Tabletten wurden nach einer Relaxationszeit automatisiert in einen semi-kontinuierlichen Coater (KOCO 25, L.B. Bohle Maschinen + Verfahren GmbH, Deutschland) überführt und in 10 kg Chargen überzogen (Prozessparameter: Abschnitt 6.3.3 Tabelle 27). Es wurden Raman-Spektren

während der Beschichtungsprozesse von insgesamt sechs Chargen aufgezeichnet (Abschnitt 6.4.4.1 und 6.4.4.2). Die farbige Überzugzubereitung (Kollicoat® IR Sunset Yellow) enthielt TiO₂ in der Anatas-Modifikation als Raman-Marker (Abschnitt 6.2.1 Tabelle 21). PLSR-Modelle wurden mit einer wachsenden Anzahl von Datensätzen erstellt und auf neue Test-Datensätze angewendet.

3.2.2 Kalibrierung der PLSR-Modelle

Zunächst wurde ein PLSR-Modell anhand der ersten Charge erstellt (Modell I1, Abschnitt 6.5.2). Dabei wurden die Modellparameter so gewählt, dass der Massenauftrag des Überzugs auf die zweite Charge möglichst genau vorhergesagt werden konnte. Vor der Modellbildung wurden alle Spektren mittels SNV vorbearbeitet (Abschnitt 6.5.1). Da sowohl die X-Werte (Spektren) als auch die Y-Werte (Massenauftrag) aller Chargen bekannt waren, wurde dann ein erweitertes Modell aus der ersten und zweiten Charge erstellt. Mit diesem Modell (I2) wurde dann der Massenauftrag während des Beschichtungsprozesses von Charge drei vorhergesagt. So wuchs das PLSR-Modell mit jeder Charge weiter an, bis es aus fünf Datensätzen bestand (I5). Um nur den Einfluss des Hinzufügens von Datensätzen betrachten zu können, wurden die Modellparameter (Faktorenanzahl, Wellenzahlbereich) anhand des ersten Modells festgelegt und danach nicht mehr verändert. Die Leistungsparameter der Kalibrierung der erstellten PLSR-Modelle sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6: Leistungsparameter der PLSR-Modelle I1 bis I5. Versuchsreihe I.1

Modell	Bereich / cm ⁻¹	Faktoren	Kalibrier- datensätze	RMSEC / %	R ²	Testdaten- satz	RMSEP / %
Ibu1	375-750	2	I1.1	0,59	0,9996	I1.2	2,54
Ibu2			I1.1, I1.2	0,43	0,9981	I1.3	2,33
Ibu3			I1.1, I1.2, I1.3	0,38	0,9976	I1.4	1,64
Ibu4			I1.1, I1.2, I1.3, I1.4	0,31	0,9974	I1.5	1,31
Ibu5			I1.1, I1.2, I1.3, I1.4, I1.5	0,25	0,9975	I1.6	1,13

Das vorhersagestärkste Modell wurde mit einem Wellenzahlbereich von 375 bis 750 cm⁻¹ unter Verwendung einer Anzahl von zwei Faktoren erhalten (Modell Ibu1). Die Überlegenheit dieses Bereiches kann durch das im Überzug enthaltene TiO₂ in der Anatas-Modifikation erklärt werden, welches charakteristische Peaks bei Wellenzahlen

von 398, 518 und 640 cm^{-1} zeigte. Modell Ibu1 zeigte einen kleinen Kalibrierfehler von 0,59 %. Das Bestimmtheitsmaß lag bei 0,9996. Auf Grundlage dieses Modells wurden die weiteren Modelle durch die Ergänzung von weiteren Datensätzen erstellt. Der Kalibrierfehler wurde bei steigender Anzahl von Kalibrier-Datensätzen kleiner. Das Bestimmtheitsmaß war am höchsten für Modell Ibu1, das Hinzufügen von weiteren Datensätzen führte zu einer leichten Abnahme des R^2 , es lag trotzdem bei allen Modellen deutlich über 0,99. Da das R^2 den Teil der Varianz beschreibt, der durch das Modell erklärt wird, ist eine leichte Zunahme nicht verwunderlich. Kleine Unterschiede in den spektralen Daten zwischen verschiedenen Chargen können schon durch geringfügige Veränderungen in der Messumgebung zustande kommen. So war es beispielsweise nicht immer möglich, die Chargengröße von 10,0 kg genau einzuhalten, da es sich um eine kontinuierliche Produktion in Abhängigkeit von anderen Prozessen handelte. Die Einwaage schwankte zwischen 9720 und 9970 g. Der T2-Ausreißertest zeigte, dass die Spektren der ersten fünf Minuten während des Beschichtungsprozesses von Charge I1.6 als Ausreißer anzusehen waren. Diese fünf Datenpunkte wurden demnach für die Vorhersage des Massenauftrages von I1.6 durch Modell Ibu5 ausgeschlossen.

In den gezeigten PLSR-Modellen wuchs die Größe des Kalibrierdatensatzes an, es wurde aber immer eine andere Charge mit dem erweiterten PLSR-Modell vorhergesagt. Auch wenn diese Vorgehensweise praktisch gesehen die höhere Relevanz hat, sollte der Einfluss eines wachsenden Kalibrierdatensatzes auch auf die Vorhersagefähigkeit von nur einer gleichbleibenden Charge untersucht werden. Hierfür wurden erneut Modelle anhand der Chargen I1.1, I1.3, I1.4, I1.5 und I1.6 erstellt. Anhand aller Modelle wurde der Massenauftrag während des Überziehens von Charge I1.2 vorhergesagt. Die Leistungsparameter der erstellten Modelle sind in Tabelle 7 dargestellt. Auch hier wurden die fünf identifizierten Ausreißer aus Charge I1.6 für die Bildung von Modell Ibu10 ausgeschlossen. Alle Modelle wiesen kleine RMSEC-Werte auf. Nach Einbezug der dritten Charge (I1.3) in das Kalibrier-Modell ist hier wider Erwarten eine Verschlechterung des Kalibrierfehlers zu beobachten. Bei dem Hinzufügen weiterer Datensätze sinken die RMSEC-Werte wieder. Wie in den zuvor gezeigten PLSR-Modellen (Tabelle 6) sinkt das R^2 leicht nach dem Hinzufügen eines weiteren Datensatzes zu Modell Ibu6.

Tabelle 7: Leistungsparameter der PLSR-Modelle Ibu6 bis Ibu10. Versuchsreihe I.1

Modell	Bereich / cm^{-1}	Faktoren	Kalibrier- Datensätze	RMSEC / %	R^2	Testdaten- satz	RMSEP / %
Ibu6	375-750	2	I1.1	0,59	0,9996	I1.2	2,54
Ibu7			I1.1, I1.3	0,71	0,9977	I1.2	1,96
Ibu8			I1.1, I1.3, I1.4	0,50	0,9974	I1.2	1,73
Ibu9			I1.1, I1.3, I1.4, I1.5	0,37	0,9975	I1.2	1,55
Ibu10			I1.1, I1.3, I1.4, I1.5, I1.6	0,22	0,9976	I1.2	1,52

3.2.3 Vorhersagen

Die PLSR-Modelle Ibu1 bis Ibu5 stellen das realitätsnahe Anwachsen eines Vorhersagemodells während der Produktion aufeinanderfolgender Chargen nach. Dabei wird das sich vergrößernde Modell jeweils immer auf einen neuen Datensatz angewendet. Die Vorhersagefehler, die für den Massenauftrag für Charge I1.2 bis I1.6 mit diesen Modellen erhalten wurden, sind in Tabelle 6 angegeben. Die Vorhersage der zweiten Charge anhand eines Modells, welches nur mit den Daten der ersten Charge erstellt wurde (Modell Ibu1) führte zu einem relativ hohen Vorhersagefehler von 2,54 %. Auch wenn es sich bei dem aufgetragenen Überzug um einen schnellfreisetzenden Überzug handelt, so ist dieser Fehler als kritisch anzusehen. Betrachtet man die Auftragung der vorhergesagten gegen die wahre Masse (Abbildung 14, blau), so wird deutlich, dass das PLSR-Modell die aufgetragene Masse überschätzt. Der Massenauftrag während des Beschichtungsprozesses der dritten Charge wurde anhand Modell Ibu2 vorhergesagt, welches folglich die Daten der ersten und zweiten Charge enthielt. Die aufgetragene Masse konnte mit einem RMSEP von 2,33 % vorhergesagt werden. Die Vorhersage konnte demnach leicht verbessert werden, was zu einem Vorhersagefehler in einem als akzeptabel eingeschätzten Bereich von < 2,5 % führte. Allerdings ist auch hier über einen Großteil der Prozesszeit noch eine Überschätzung der aufgetragenen Masse durch das Modell zu beobachten (Abbildung 14, rot). Die vierte Charge (I1.4) kann durch Vorhersagemodell Ibu3, welches die Daten der Chargen eins bis drei enthält mit einem deutlich kleineren Fehler von 1,64 % vorhergesagt werden. Auch das weitere Hinzufügen der Datensätze weiterer Chargen führt zu einer Verkleinerung des Vorhersagefehlers. So führt die Vorhersage des Massenauftrages von Charge I1.5 (PLSR-Modell aus vier Chargen) zu einem RMSEP von 1,31 % und die Vorhersage von Charge I1.6 (PLSR-Modell aus fünf Chargen) zu einem RMSEP von

1,13 %. Abbildung 14 zeigt, dass der wahre Massenauftrag der Chargen I1.5 und I1.6 durch die jeweiligen PLSR-Modelle nicht mehr überschätzt wurde.

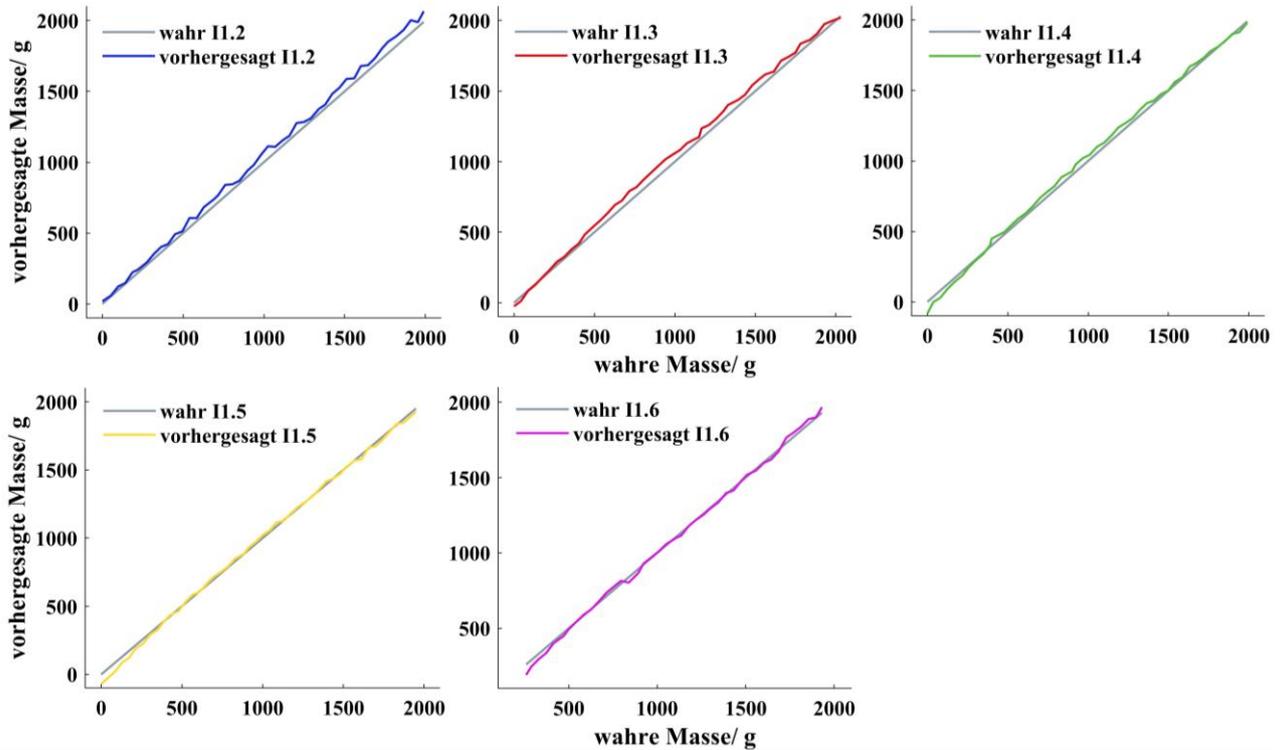


Abbildung 14: Vorhergesagte Massen der Überzugszubereitung gegen wahre Massen der Chargen I1.2 bis I1.6, vorhergesagt mit Modell Ibu1 bis Ibu5.

Eine leichte Fehleinschätzung der aufgetragenen Masse zu Beginn des Beschichtungsprozesses, wie bei Charge I1.4 bis I1.6 zu beobachten war, ist häufig zu beobachten. Diese kommt dadurch zustande, dass der Prozess sich hier noch nicht in einem stabilen Zustand befindet. Es treten oft noch Schwankungen in der Sprüherate auf, außerdem sinkt die Temperatur beim Beginn des Sprühens zunächst ab, wobei dem mit einer Erhöhung der Zuluft-Temperatur entgegengewirkt wird. In einem vergleichbaren Versuch wurden zuvor durch kontinuierliche Direkttablettierung hergestellte wirkstofffreie Tabletten mit dem gleichen TiO_2 -haltigen farbigen Überzug (Kollicoat® IR Sunset Yellow) beschichtet [46]. Hier wurden in dem gleichen Coater (KOCO 25) insgesamt zwölf 15 kg Chargen besprüht. Der Massenauftrag wurde für alle Chargen anhand eines PLSR-Modells vorhergesagt, welches nur auf einer Kalibrier-Charge beruhte. Insgesamt wurden mit Fehlern zwischen 2,89 und 4,39 % höhere RMSEP-Werte erreicht als mit den in dieser Arbeit gezeigten Modellen. Eine Überprüfung, ob die Vorhersagefehler durch die Integration weiterer Chargen in das PLSR-Modell zu einer Verkleinerung der Fehler führt wurde in besagter Arbeit nicht durchgeführt.

Es wurde gezeigt, dass die Vorhersage anhand Modell Ibu1 zu einer Überschätzung der aufgetragenen Masse führte. Diese war bis zu der Vorhersage von Charge I 1.4 anhand des Modells I3 zu beobachten. Es kann also vermutet werden, dass diese falsche Vorhersage der Daten vor allem durch den Einfluss des Datensatzes der ersten Charge auf die Modelle zustande kommt. Da dies die erste Charge der insgesamt sechs hintereinander überzogenen Chargen war, kann vermutet werden, dass der Beschichtungsprozess sich hier noch nicht im Gleichgewicht befand. So kann beispielsweise die Temperatur hier noch geringer gewesen sein als bei den folgenden Chargen, was zu systematischen Abweichungen in den Spektren führte. Wenn dies der Fall war, müsste die Vorhersage aller Chargen anhand Modell Ibu1 zu einer Überschätzung der vorhergesagten Überzugsmasse führen. Um dies zu überprüfen, wurden dementsprechend alle weiteren Chargen I1.2 – I1.6 anhand Modell Ibu1 vorhergesagt. Abbildung 15 zeigt die jeweils vorhergesagten Massen, aufgetragen gegen die wahren versprühten Massen.

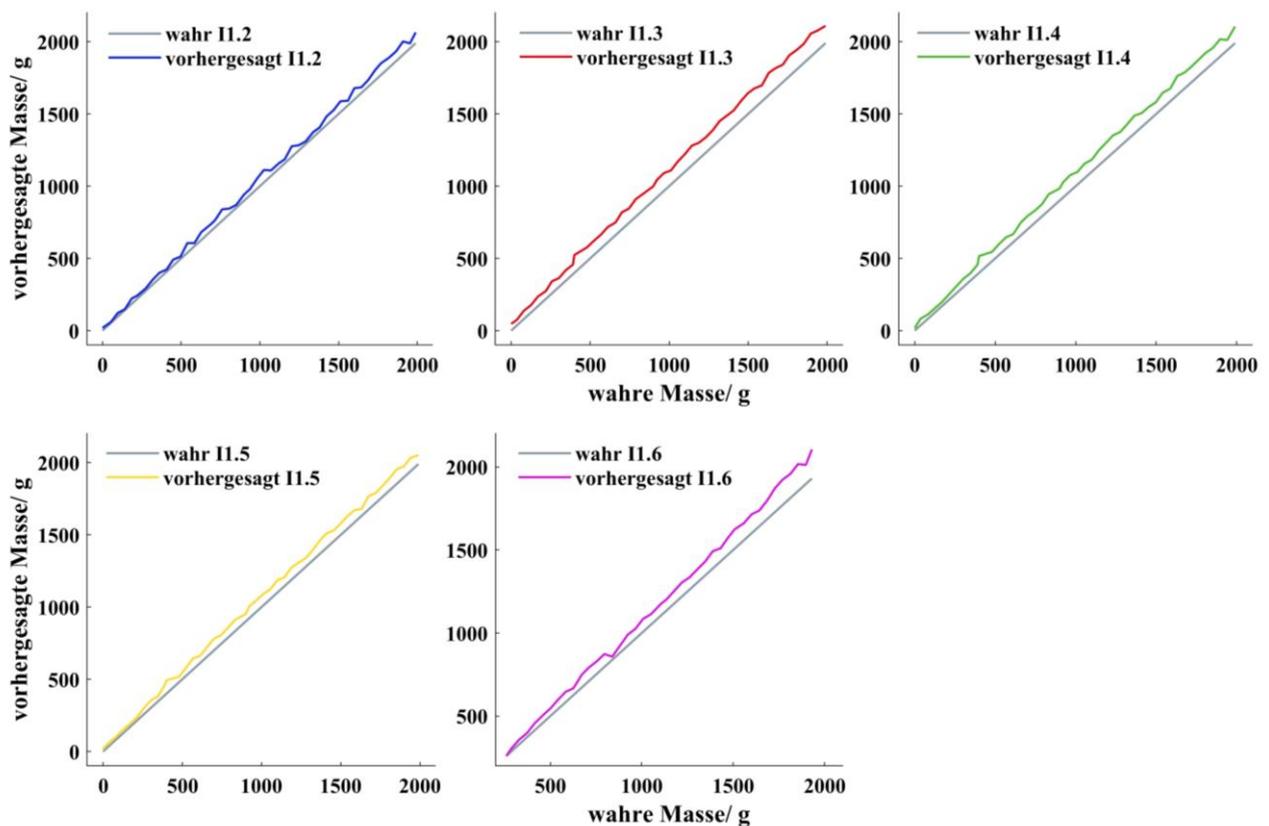


Abbildung 15: Vorhergesagte Massen der Überzugzubereitung gegen wahre Massen der Chargen I1.2 bis I1.6, vorhergesagt mit Modell Ibu1.

Die Ergebnisse bestätigen, dass die Überzugsmasse aller Chargen durch Modell Ibu1 überschätzt wird. Die Vorhersagefehler sind in Tabelle 8 angegeben, wie zu erwarten liegen sie deutlich höher als mit den zuvor gezeigten Modellen.

Tabelle 8: Vorhersagefehler der Überzugsmasse von Charge I1.2, I1.3, I1.4, I1.5 und I1.6 anhand Modell I1.

Modell	RMSEP I1.2 / %	RMSEP I1.3 / %	RMSEP I1.4 / %	RMSEP I1.5 / %	RMSEP I1.6 / %
Ibu1	2,54	4,51	4,57	4,14	4,45

Diese Ergebnisse betonen die Wichtigkeit Daten, die durch neue Chargen erhalten werden, in bereits vorhandene Modelle zu integrieren. So steigt die Robustheit der erzeugten Modelle und der Einfluss von vereinzelt systematischen Abweichungen wird verringert.

Um zu überprüfen, dass auch die Vorhersage des Massenauftrages einer einzigen Charge durch die Vergrößerung des PLSR-Modells verbessert wird, wurde der Massenauftrag der zweiten Charge (I1.2) mittels der PLSR-Modelle Ibu6 bis Ibu10 vorhergesagt. Die erhaltenen Vorhersagefehler sind in Tabelle 7 angegeben.

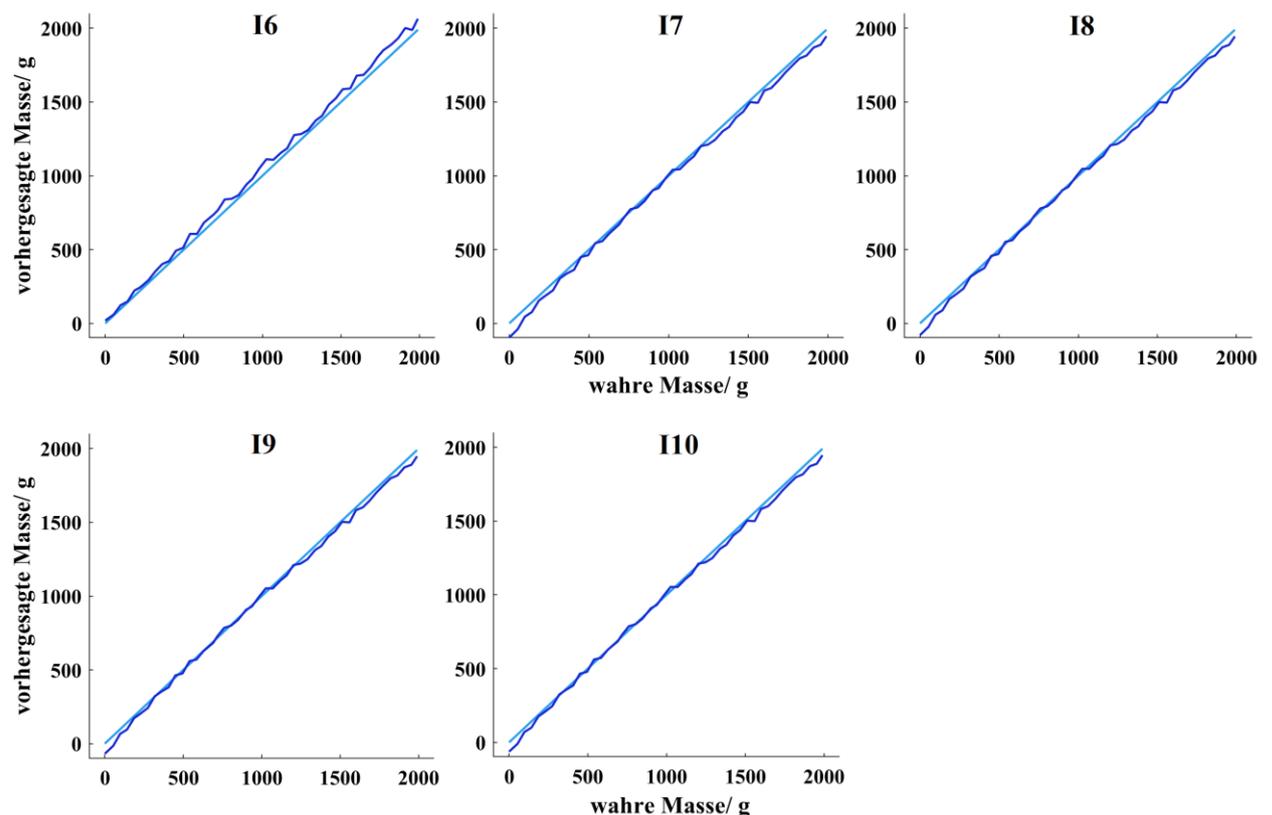


Abbildung 16: Vorhergesagte Massen der Überzugzubereitung gegen wahre Massen der Charge I1.2, vorhergesagt mit Modell Ibu6 bis Ibu10.

Die RMSEP-Werte sinken von einem Fehler von 2,54 % auf einen minimalen Fehler von 1,52 % ab, wodurch die zuvor gemachten Annahmen bestätigt wurden. Modell Ibu9 und Ibu10, welche die Daten aus vier bzw. fünf Chargen enthalten, zeigten mit einem

RMSEP von 1,55 bzw. 1,52 % keinen nennenswerten Unterschied mehr in der Vorhersagefähigkeit. Abbildung 16 zeigt, dass auch hier mit der Vorhersage anhand der ersten Charge (Modell Ibu6) eine Überschätzung der Masse erfolgte, wobei diese systematische Abweichung auch hier durch die Integration von mehr Chargen in das Vorhersagemodell verhindert werden konnte.

3.2.4 Untersuchung der Raman-Signalstabilität

Eine wichtige Voraussetzung für die Anwendung der Raman-Spektroskopie als PAT-Werkzeug in einem kontinuierlichen Herstellungsprozess ist die Stabilität des Messsignals über lange Zeiträume. Um die Stabilität des Raman-Signals zu untersuchen, wurden Spektren von einem beweglichen Tablettenbett über einen Zeitraum von 24 h aufgenommen (Abschnitt 6.4.4.3). Die im Folgenden gezeigten Ergebnisse wurden mittels Messungen mit dem Raman RXN2TM Spektrometer erhalten, wobei die Spektren eines sich in einem Laborcoater bewegenden Tablettenbettes aufgenommen wurden. Bei den Tabletten handelte es sich um Placebo-Kerne, welche bereits mit einem TiO₂-haltigen Überzug beschichtet waren. Alle 3 min wurde ein Spektrum aufgezeichnet, wodurch insgesamt 481 Spektren erhalten wurden.

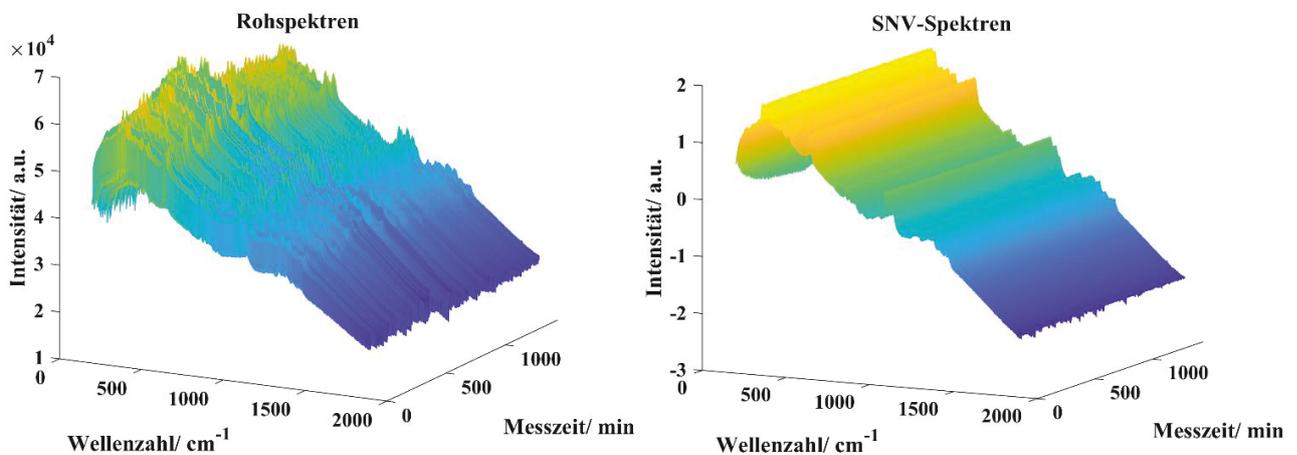


Abbildung 17: Rohspektren und SNV-Spektren eines beweglichen Tablettenbettes (Placebo-Kerne mit TiO₂-haltigem Überzug), gemessen über einen Zeitraum von 24 h.

Wie in Abbildung 17 (links) dargestellt, sind in den Rohspektren der 24 h Messungen wie zu erwarten Intensitätsschwankungen zu beobachten. Diese können jedoch durch eine SNV-Transformation entfernt werden, wie Abbildung 17 (rechts) zeigt. In den SNV-vorbearbeiteten Spektren sind keine Schwankungen über die Prozesszeit mehr erkennbar. Um die Intensitätsschwankungen in den gemessenen Spektren näher zu untersuchen, wurde eine gleitende Standardabweichung für jede Wellenzahl über die gesamte Messzeit

berechnet. Dabei wurde eine Fensterbreite von 20 Spektren, was einer Stunde entspricht, gewählt. Abbildung 18 stellt die Mittelwerte der gleitenden Standardabweichung aller Wellenzahlen über die gesamte Messzeit dar. Aus den Ergebnissen geht hervor, dass die Schwankungen in der Raman-Intensität mit der Zeit abnehmen.

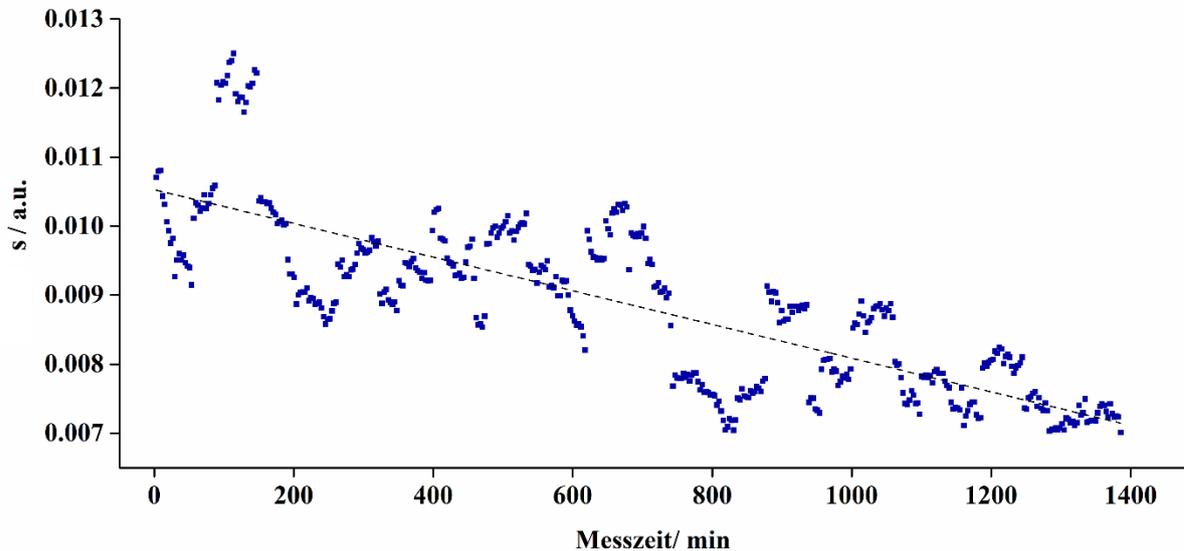


Abbildung 18: Gleitende Standardabweichung (Fensterbreite: 20) der SNV-Intensitäten aller Wellenzahlen über eine Messzeit von 24 h.

Eine Abnahme der gleitenden Standardabweichung über die Messzeit konnte statistisch signifikant nachgewiesen werden ($R=0,805$, $p < 0,001$, berechnet mit der Matlab Funktion „fitlm“). Es ist zu beachten, dass die maximale Standardabweichung bei 0,012 a.u. lag.

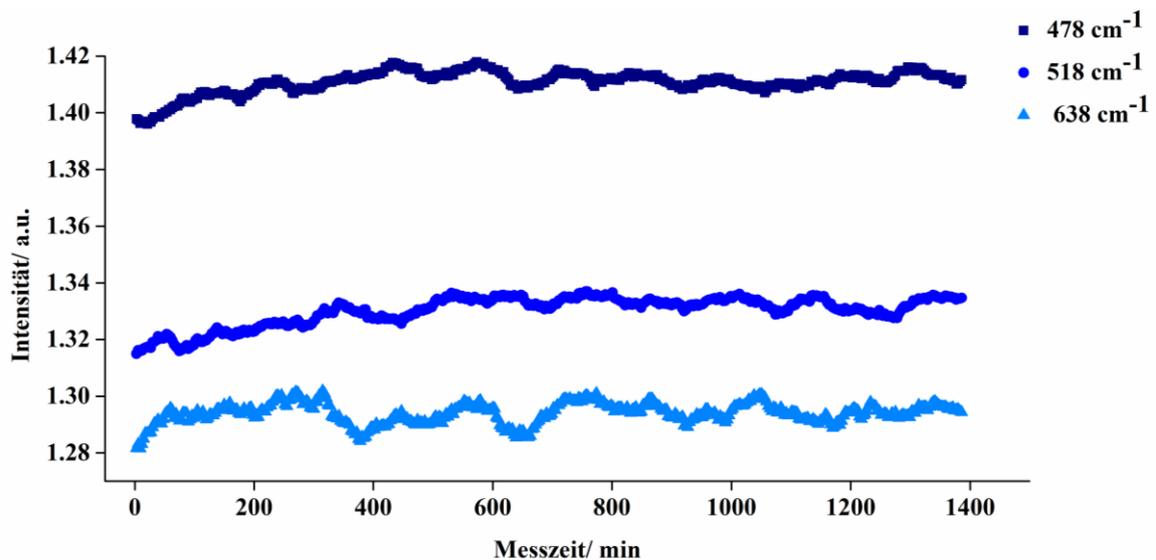


Abbildung 19: Gleitender Mittelwert (Fensterbreite:20) der drei charakteristischen TiO_2 -Peaks bei 478, 518 und 638 cm^{-1} über eine Messzeit von 24 h.

Betrachtet man einen der charakteristischen TiO_2 -Peaks in diesem Überzug, welcher ein Maximum von 1,34 a.u. aufweist, so entspricht dies etwa einer relativen Abweichung von 0,9 % über 24 h. Um außerdem die Gleichmäßigkeit in der Signalstärke über die Zeit zu untersuchen, wurde ein gleitender Mittelwert auf die Intensitätsmaxima der drei charakteristischen TiO_2 -Peaks bei Wellenzahlen von 478, 518 und 638 cm^{-1} angewendet. Abbildung 19 zeigt die erhaltenen Ergebnisse. Für die etwas kleineren Peaks bei 478 und 518 cm^{-1} wurde eine leichte Zunahme der mittleren Intensität innerhalb der ersten 2 h beobachtet. Der intensivste TiO_2 -Peak bei 638 cm^{-1} zeigte keine solche Zunahme zu Beginn des Langzeitprozesses. Bei Betrachtung des Temperaturverlaufes über die gesamte Prozesszeit fiel zu Beginn ein häufigeres Nachregeln der Zulufttemperatur aufgrund der schwankenden Ablufttemperatur auf. Dies könnte eine Erklärung für die leichten Abweichungen der Intensität der beiden TiO_2 -Peaks sein. Abgesehen davon zeigten alle drei Wellenzahlen eine konstante und nur zufällig schwankende Intensität über die gesamten 24 h. Es kann demnach geschlossen werden, dass die Raman-Spektroskopie auch während langer Herstellungsprozesse als geeignetes und zuverlässiges PAT-Werkzeug eingesetzt werden kann und zu erwarten ist, dass zufällige Streuungen der Signale mit der Zeit sogar geringer werden.

3.2.5 Zusammenfassung

Erneut konnte die Raman-Spektroskopie erfolgreich als PAT-Werkzeug in den Beschichtungsprozess am Ende eines kontinuierlichen Herstellungsprozesses integriert werden. Dabei führten die hier gezeigten Vorhersagen anhand nur einer einzelnen Charge durch systematischen Abweichungen in den Spektren zu einer Unterschätzung des Massenauftrages aller weiterer Chargen. Durch das Hinzufügen der Daten weiterer Chargen in das Vorhersagemodell konnten diese systematischen Abweichungen kompensiert und Vorhersagen mit kleinen Fehlern erzielt werden. Die gezeigten Daten betonen die Wichtigkeit, ein gebildetes PLSR-Modell immer weiter zu entwickeln. Durch die Integration weiterer Datensätze in das Vorhersagemodell konnte dessen Robustheit und Vorhersagefähigkeit gesteigert werden. Außerdem konnten so die Einflüsse vereinzelter systematischer Abweichungen auf das Gesamt-Modell deutlich verringert werden. Des Weiteren konnte die Stabilität des Raman-Signals über eine Messzeit von 24 h nachgewiesen werden, wobei sogar eine Abnahme der Messschwankungen bei langen Messzeiten festgestellt werden konnte.

3.3 Vorhersage mehrschichtiger Beschichtungsprozesse*

3.3.1 Einleitung

Es gibt verschiedene Gründe, mehr als eine Filmschicht auf Tabletten aufzutragen. So stellt das Beschichten der Tabletten mit einem schnellfreisetzenden Überzug eine gleichmäßige Auftragsfläche für die Applikation eines funktionellen Überzugs sicher. Auch kann eine Zwischenschicht Interaktionen zwischen einem Wirkstoff im Kern und funktionellen Gruppen des Überzugs verhindern. Die Verarbeitung inkompatibler Wirkstoffe wird ebenfalls möglich, zum Beispiel indem ein Wirkstoff in den Kern eingearbeitet wird, eine Isolierschicht aufgetragen und der andere Wirkstoff als weitere Schicht aufgetragen wird. Oft dient auch eine äußere/ weitere Filmschicht als Schutz und/ oder zur Farbgebung. Dabei ist die Auftragung von drei Filmschichten übereinander keine Seltenheit. Inline Raman-Messungen wurden bereits zur Prozesskontrolle eines dreischichtigen Wirbelschichtcoatingprozesses von Pellets verwendet [47]. Die inline-Messung wurde in der vorliegenden Arbeit auch auf dreischichtige Beschichtungsprozesse im Trommelcoater erweitert. Außerdem wurden die inline-Vorhersagen optimiert, eine Echtzeit-Vorhersage der aufgetragenen Masse realisiert und die beiden multivariaten Analysemethoden PLSR und MCR-ALS angewendet und miteinander verglichen. Insgesamt wurden auf die Coffein-haltigen Kerne drei Filmschichten aufgetragen (Überzugsformulierungen: Abschnitt 6.2.1 Tabelle 21). Die erste Schicht stellte eine schnellfreisetzende Isolierschicht dar (Versuchsreihe B1), die zweite Schicht eine magensaftresistente Schicht (Versuchsreihe B2) und die dritte Schicht eine farbige Schutzschicht (Versuchsreihe B3). Insgesamt wurden vier Chargen der Kerne jeweils dreischichtig überzogen (Prozessparameter: Abschnitt 6.3.3 Tabelle 26).

*Teile des Kapitels sind in dem Manuskript „Real-time monitoring of multi-layered film coating processes using Raman spectroscopy“ bereits veröffentlicht (siehe Abschnitt Publikationen).

3.3.2 PLSR-Modelle

3.3.2.1 Kalibrierung

Abbildung 20 gibt eine Übersicht über die durchgeführten Versuche und welche Chargen in die PLSR-Modellbildung einbezogen wurden. Ein tiefgestelltes *i* steht in der Abbildung für die erfolgte Realisierung einer Echtzeit-Vorhersage für diese Charge.

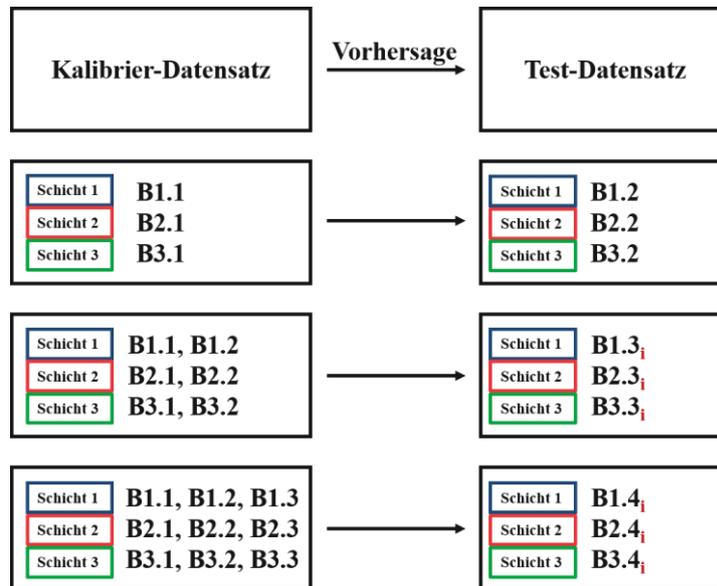


Abbildung 20: Übersicht über verwendete Chargen für Modellbildung und Vorhersage. Versuchsreihe B

Die Raman-Spektren zu Beginn und am Ende der Beschichtungsprozesse der drei Schichten sind in Abbildung 21 gezeigt. Die Überzugszubereitung der ersten Schicht enthält TiO₂ in der Rutil-Modifikation, wodurch die Intensität der charakteristischen Peaks bei 445 cm⁻¹ und 610 cm⁻¹ während des Beschichtungsprozesses zunimmt.

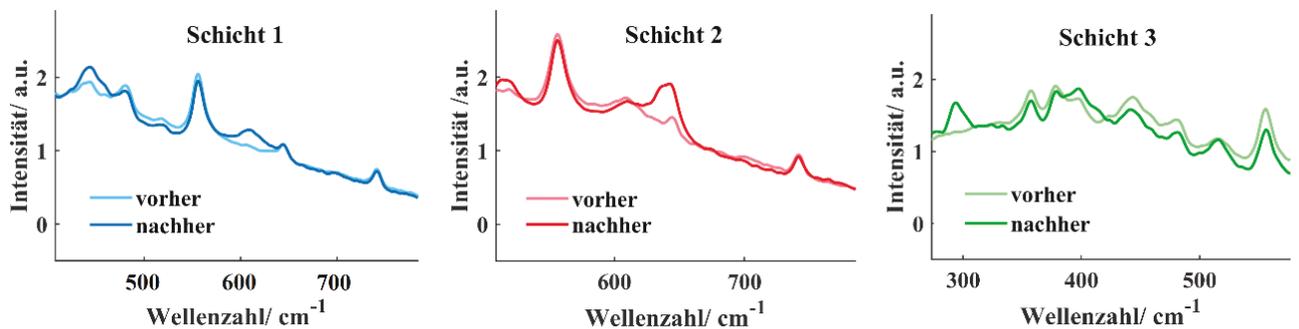


Abbildung 21: Raman-Spektren der Kerne jeweils vor und nach dem Beschichtungsprozess der drei Schichten.

Während der Auftragung der zweiten Schicht ist ein Wachstum der TiO₂-Anatas Peaks bei Wellenzahlen von 518 cm⁻¹ und 640 cm⁻¹ zu beobachten. Die Eisenoxid-haltige dritte Schicht zeigte einen deutlich wachsenden Peak bei etwa 295 cm⁻¹. Tabelle 9 zeigt die

Wellenzahl-Bereiche und Leistungsparameter der erstellten PLSR-Modelle. Hier wurde der Wellenzahl-Bereich, welcher in die Modelle einbezogen wurde, und die Anzahl an Faktoren so gewählt, dass eine möglichst genaue Vorhersage mit möglichst kleinem RMSEP erhalten wurde.

Tabelle 9: Leistungsparameter der PLSR-Modelle für Kalibrierung und Vorhersage. Versuchsreihe B

Schicht	Bereich	Faktoren	Modell	Kalibrier- datensätze	RMSEC / %	R ²	Testdaten- satz	RMSEP / %
1	400-1600	2	PLS1.1	1.1	1,16	0,9984	1.2	1,80
			PLS1.2	1.1, 1.2	0,77	0,9973	1.3	2,03
			PLS1.3	1.1, 1.2, 1.3	0,56	0,9966	1.4	1,63
2	500-1500	4	PLS2.1	2.1	0,32	0,9998	2.2	1,18
			PLS2.2	2.1, 2.2	0,33	0,9994	2.3	2,26
			PLS2.3	2.1, 2.2, 2.3	0,28	0,9992	2.4	1,54
3	270-1500	4	PLS3.1	3.1	0,67	0,9995	3.2	1,80
			PLS3.2	3.1, 3.2	0,57	0,9973	3.3	2,33
			PLS3.3	3.1, 3.2, 3.3	0,54	0,9989	3.4	1,89

Dabei wurde für die Vorhersage der ersten Schicht ein Wellenzahlbereich von 400 bis 1600 cm^{-1} und eine Anzahl von zwei Faktoren gewählt. Für die Vorhersage der zweiten Schicht führte der Bereich von 500 bis 1500 cm^{-1} zu den besten Vorhersageergebnissen, wobei eine höhere Anzahl von vier Faktoren notwendig war. Für die Vorhersage der dritten Schicht wurde die untere Grenze der einbezogenen Wellenzahlen tiefer gewählt, da auch der charakteristische Eisenoxid-Peak bei einer Wellenzahl $< 300 \text{ cm}^{-1}$ auftritt. Der Wellenzahlbereich und die Anzahl der Faktoren wurde jeweils anhand der Vorhersage der zweiten Charge gewählt. Auch hier führten vier Faktoren zu den besten Vorhersageergebnissen. Für die Modellbildung wurden jeweils die Daten des gesamten Beschichtungsprozesses miteinbezogen. Ein Ausreißertest wurde vor der Modellbildung durchgeführt. Starke Ausreißer wurden aus den Modellen nur entfernt, wenn dies die Verkleinerung des Vorhersagefehlers zur Folge hatte. Alle angewendeten PLS-Modelle zeigten ein Bestimmtheitsmaß $> 0,99$. Da die dritten und vierten Chargen in Echtzeit vorhergesagt wurden, fand hier keine weitere Anpassung des PLS-Modells statt. Der Kalibrierfehler (RMSEC) lag für alle entwickelten Modelle unter 0,8 %. Eine Ausnahme

stellt Modell PLS1.1 mit einem Kalibrierfehler von 1,16 % dar. Hier scheinen die Daten ein höheres Rauschen aufzuweisen. Die Prozessparameter wurden für alle Versuche der jeweils aufgetragenen Schicht gleich gehalten, jedoch lassen sich kleine Veränderungen in der Messumgebung nicht völlig ausschließen. So wird die PhAT-Sonde manuell in der Tür des Coaters installiert und auch die Stärke der Druckluft, welche die Optik vor Verschmutzung schützt, kann nur manuell eingestellt werden. Durch den Einbezug von mehr als einer Charge in die PLSR-Modelle sollten die Auswirkungen solcher Einflüsse vermindert werden. So führte schon das Hinzufügen der Daten einer weiteren Charge zu Modell PLS1.1 zu einer deutlichen Verbesserung des Kalibrierfehlers auf 0,77 % (PLS1.2) und das Modell, welches aus drei Chargen für den Auftrag der ersten Filmschicht entwickelt wurde, zeigt nur noch einen RMSEC von 0,56 % (PLS1.3). Auch bei den Vorhersagemodellen der dritten Schicht ist zu beobachten, dass der RMSEC unter Einbezug von mehr Chargen sinkt (von 0,67 auf 0,54 %). Bei den Modellen der zweiten Schicht ist ein solcher Trend nicht zu beobachten. Hier liegt der Kalibrierfehler schon von Beginn und auch bei den zwei weiteren Modellen auf sehr niedrigem Niveau mit Werten zwischen 0,32 und 0,28 %.

3.3.2.2 Vorhersage

Alle gebildeten Modelle wurden anhand der Vorhersage neuer Test-Datensätze getestet. Dabei wuchsen die Vorhersagemodelle mit steigender Anzahl an Chargen, so wurden alle Datensätze außer der vierten Charge für die Modellbildung verwendet und alle Datensätze außer der ersten Charge vorhergesagt. Dies soll anhand der Modellbildung für die erste Schicht beispielhaft beschrieben werden. Zunächst wurde anhand der ersten Charge (B1.1) ein erstes Kalibrier-Modell PLS1.1 erstellt und mit diesem Modell der Massenauftrag während des Beschichtungsprozesses der zweiten Charge (B1.2) vorhergesagt. Da die wahren Y-Werte der zweiten Charge (aufgetragene Masse) bekannt waren, wurden die Daten der zweiten Charge verwendet um ein neues Modell zu erstellen, welches die Daten von zwei Chargen enthielt und zur Vorhersage der dritten Charge (B1.3) verwendet wurde. Dementsprechend wurde das Modell zur Vorhersage der vierten Charge (B1.4) erneut um den Datensatz der dritten Charge erweitert.

Es ist zu beachten, dass die Vorhersage der zweiten Charge anhand der Daten der ersten Charge für alle drei Schichten offline erfolgte und hier auch eine Optimierung des Modells hinsichtlich des Wellenzahl-Bereiches und der Anzahl der Faktoren durchgeführt wurde. Die Chargen drei und vier wurden inline vorhergesagt, wobei eine weitere Optimierung des

Modells nicht möglich war. Dabei wurden die Raman-Messbedingungen für die ersten drei Chargen gleich gehalten (Mittelung von 2 Spektren zu Beginn jeder Minute). Für die vierte Charge wurden die Messbedingungen optimiert (siehe 3.3.7). Die erhaltenen Vorhersagefehler sind in Tabelle 9 gegeben. Dabei lagen alle RMSEP-Werte $< 2,5\%$. Der maximale RMSEP von $2,33\%$ zeigt, dass der Massenauftrag aller drei Schichten mittels der PLS-Modelle zuverlässig vorhergesagt werden konnten. Vergleicht man die RMSEPs der zweiten und dritten Charge, so fällt auf, dass die Fehler bei der die inline-Vorhersage höher sind. So werden nur hier RMSEP-Werte $> 2\%$ erhalten.

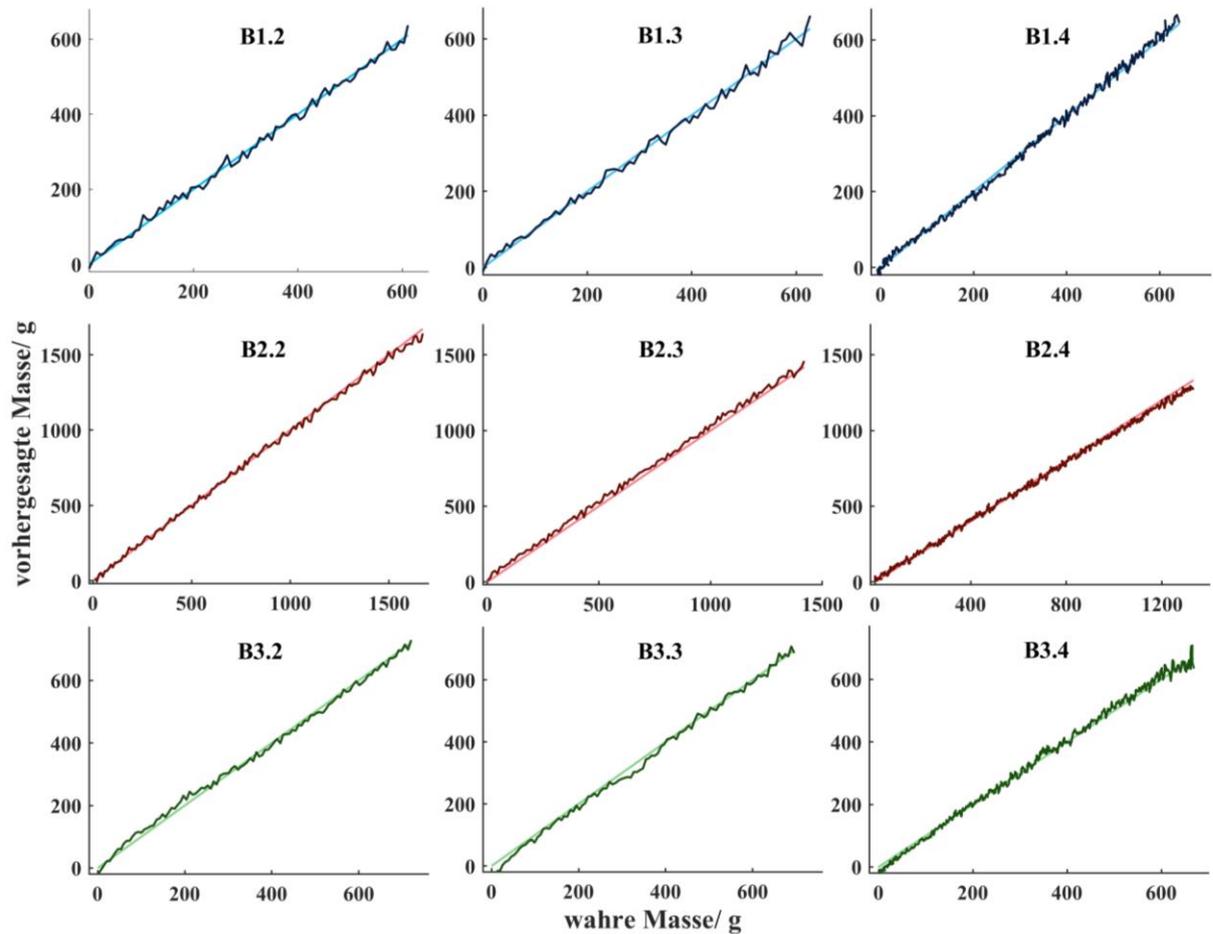


Abbildung 22: Vorhergesagte Massen der Überzugszubereitung gegen wahre Massen der drei Schichten mittels PLSR-Regression. Versuchsreihe B

Hier liegen die Vorhersagefehler für den Massenauftrag der ersten Schicht (B1.3) bei $2,03\%$, der zweiten Schicht (B2.3) bei $2,26\%$ und der dritten Schicht (B3.3) bei $2,33\%$, wobei sie bei der zweiten Charge bei $1,80\%$ (B1.2, 1. Schicht), $1,18\%$ (B2.2, 2. Schicht) und $1,80\%$ (B3.2, 3. Schicht) liegen. Dies ist kaum verwunderlich, da die Modelle speziell für die Vorhersage der zweiten Charge optimiert wurden. Abbildung 22 zeigt die vorhergesagten Massen der aufgetragenen Überzugszubereitung, aufgetragen gegen die

wahren Massen, welche versprüht wurden. Auch hier spiegeln sich die höheren Vorhersagefehler der dritten Chargen wieder, besonders für den Massenauftrag der zweiten und dritten Schicht. So wurde der Massenauftrag der dritten Schicht zu Beginn und in der Mitte des Beschichtungsprozesses unterschätzt und der Massenauftrag der zweiten Schicht während des gesamten Prozesses leicht überschätzt. Aufgrund der erhaltenen höheren RMSEPs bei den Echtzeit-Vorhersagen wurden die Raman-Messbedingungen für die Vorhersage der vierten Chargen optimiert. Durch diese Optimierung konnten die RMSEPs gesenkt werden und Echtzeit-Vorhersagen mit Fehlern $< 2\%$ gemacht werden. Dabei wird bei der Vorhersage der dritten Schicht (B3.4) mit $1,89\%$ der höchste Fehler erhalten. Die erste Schicht (B1.4) konnte mit einem Fehler von $1,63\%$ und die zweite Schicht (B2.4) mit einem Fehler von $1,54\%$ vorhergesagt werden. Hisazumi und Kleinebudde entwickelten PLSR-Modelle zur Vorhersage der Schichtdicke von dreischichtig überzogenen Pellets. Mit offline-Optimierungen der Modelle wurden dabei RMSEPs von $4,5\%$ für die erste Schicht, $5,1\%$ für die zweite Schicht und $2,8\%$ für die dritte Schicht erhalten. Barimani und Kleinebudde entwickelten PLSR-Modelle für die Vorhersage der aufgetragenen Masse einschichtiger Beschichtungsprozesse [131]. Dabei wurden beim Auftrag eines TiO_2 -haltigen Überzugs auf Placebo-Kerne Vorhersagefehler von $3,09\%$ erreicht [47]. Der Auftrag des Überzugs auf Coffein-Kerne konnte mit einem RMSEP von $1,86\%$ vorhergesagt werden. Auch in dieser Studie wurden die PLSR-Modelle jeweils offline erstellt und für den entsprechenden Testdatensatz optimiert. Die in dieser Arbeit gezeigten Modelle führten demnach zu vergleichbaren oder besseren Vorhersagen.

3.3.3 MCR-ALS Modelle

3.3.3.1 Kalibrierung

Die MCR-ALS Modelle wurden mit den gemessenen Spektren und der aufgetragenen Masse über die gesamte Prozesszeit erstellt (Abschnitt 6.5.3). Es wurden die gleichen Datensätze zur Modellbildung und Vorhersage verwendet wie bei der PLSR-Analyse. Hier konnten allerdings keine Echtzeit-Vorhersagen realisiert werden. Alle Modelle wurden offline gebildet und optimiert. Die optimierten Modelle, welche zu den kleinsten Vorhersagefehlern führten sind in Tabelle 10 angegeben. Über Singularwertzerlegung wurde für alle Schichten eine optimale Faktoranzahl von zwei ermittelt. Alle Modelle zeigten ein Bestimmtheitsmaß $> 0,999$. Dabei waren die Kalibrierfehler der Vorhersagemodelle für die dritte Schicht am höchsten. Außerdem fielen die hohen

RMSEC-Werte der Modelle für die Vorhersage der zweiten Charge auf (1,51 % für MCR1.1, 0,98 % für MCR2.1 und 1,67 % für MCR3.1).

Tabelle 10: Leistungsparameter der MCR-Modelle für Kalibrierung und Vorhersage. Versuchsreihe B

Schicht	Bereich	Faktoren	Modell	Kalibrier- datensätze	RMSEC / %	R ²	Testdaten- satz	RMSEP / %
1	340-1500	2	MCR1.1	1.1	1,51	0,9998	1.2	1,83
	340-1600		MCR1.2	1.1, 1.2	0,84	0,9997	1.3	2,09
	400-800		MCR1.3	1.1, 1.2, 1.3	0,58	0,9997	1.4	1,57
2	450-800	2	MCR2.1	2.1	0,98	0,9994	2.2	1,18
	450-800		MCR2.2	2.1, 2.2	0,51	0,9994	2.3	2,85
	400-1500		MCR2.3	2.1, 2.2, 2.3	0,58	0,9998	2.4	1,52
3	270-1500	2	MCR3.1	3.1	1,67	0,9998	3.2	3,67
	270-1600		MCR3.2	3.1, 3.2	1,34	0,9997	3.3	3,46
	270-1600		MCR3.3	3.1, 3.2, 3.3	0,99	0,9997	3.4	5,76

Der Einbezug von mehr Chargen in die MCR-Modellbildung führte hinsichtlich aller Schichten zu einer Verbesserung der Kalibrierfehler. Eine Ausnahme stellte Modell MCR2.3 dar, hier nahm der RMSEC jedoch nur geringfügig wieder (von 0,51 % auf 0,58 %) zu, was als vernachlässigbar angesehen werden konnte. Für die Vorhersagen der vierten Chargen wurden auch hier die gleichen Optimierungsmethoden angewendet, wie vor den PLSR-Vorhersagen (siehe Abschnitt 3.3.7).

3.3.3.2 Vorhersage

Die erhaltenen Vorhersagefehler sind in Tabelle 10 angegeben. Generell war es möglich, den Massenauftrag der Überzugszubereitung der ersten und zweiten Schicht mit akzeptablen Fehlern vorherzusagen. Die Vorhersage der dritten Charge führte sowohl bei der ersten als auch bei der zweiten Schicht zu den höchsten RMSEP-Werten. Die Vorhersagefehler des Massenauftrages der dritten Schicht lagen auf einem deutlich höheren Niveau. Der kleinste RMSEP wurde mit 1,16 % für die zweite Charge der zweiten Schicht erhalten (B2.2). Die Genauigkeit der Vorhersage ist auch in der Auftragung der vorhergesagten gegen die wahre Masse in Abbildung 23 sichtbar. Der Massenauftrag der

zweiten Schicht der dritten Charge (2.3) wurde wiederum überschätzt, was sich in einem höheren RMSEP von 2,85 % widerspiegelt.

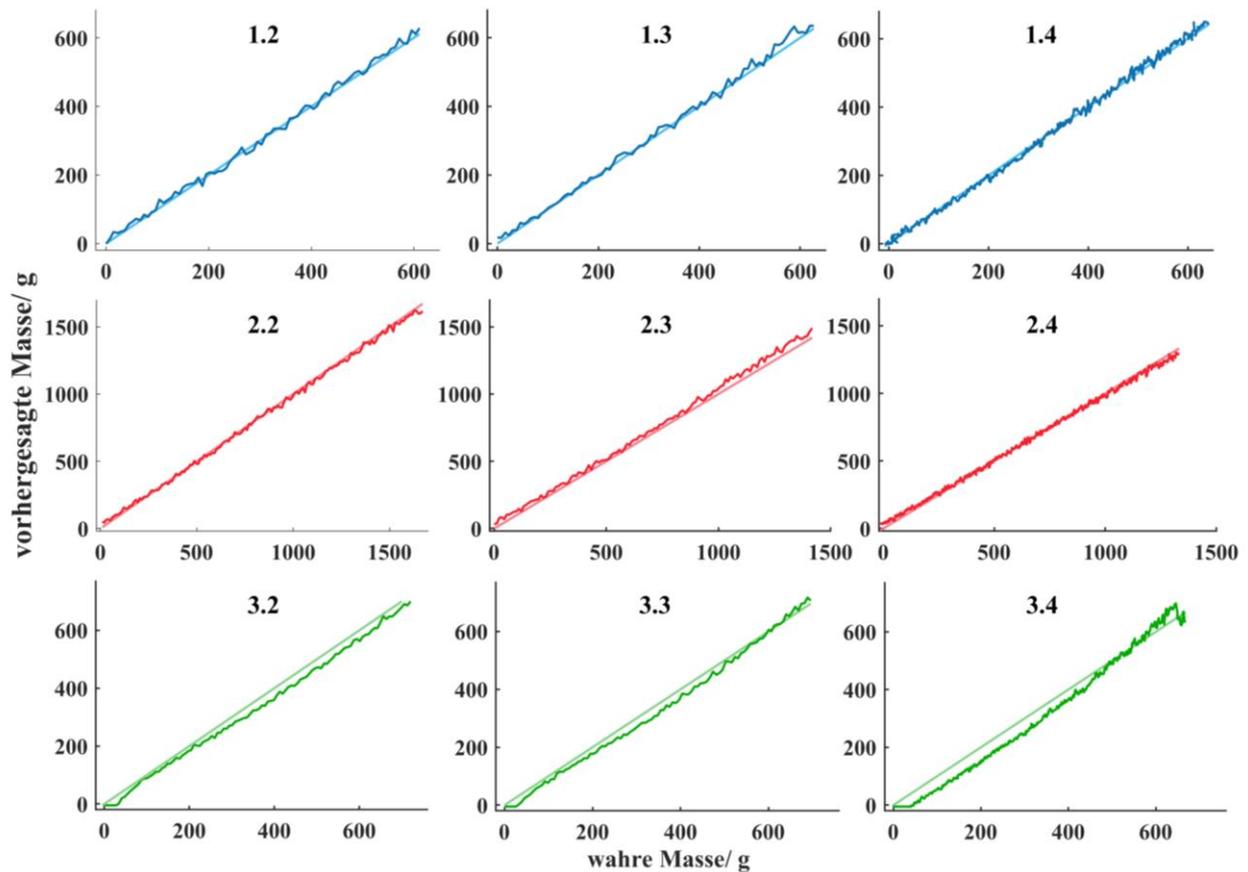


Abbildung 23: Vorhergesagte Massen der Überzugszubereitung gegen wahre Massen der drei Schichten mittels MCR-ALS.

Die besten Vorhersagen für die erste Schicht wurden mit Modell MCR1.3 mit einem RMSEP von 1,57 % erhalten. Dieses Modell wurde auf Grundlage aller drei Chargen erstellt und auf die Raman-Spektren nach der Messoptimierung angewendet. Das entsprechende Modell für die zweite Schicht (MCR2.3) führt zu einem vergleichbar niedrigen RMSEP von 1,52 %. Für die Modellbildung der ersten und zweiten Schicht konnten die initialen Spektren, auf denen der ALS-Algorithmus aufgebaut wurde aus den Datensätzen ermittelt werden. Diese Vorgehensweise führte zu schlechten Vorhersagen für die dritte Schicht. Daher wurden die zwei Spektren, welche zum Starten des ALS-Algorithmus vorliegen müssen, manuell vorgegeben. So konnten bessere Vorhersagen erreicht werden. Trotzdem konnten keine zuverlässigen Vorhersagemodelle für den Massenauftrag der dritten Schicht erstellt werden, was zu hohen RMSEP-Werten führte (Tabelle 10). Schon die Erstellung der Vorhersagemodelle war deutlich schwieriger und ergab im Vergleich zu den anderen beiden Schichten auch höhere Kalibrierfehler (siehe

Abschnitt 3.3.3.1). Der kleinste Vorhersagefehler für den Massenauftrag der dritten Schicht lag bei 3,46 %. Wie in Abbildung 23 gezeigt, wurde die aufgetragene Masse der dritten Schicht über die gesamte Prozesszeit (B3.2) unterschätzt, wobei der Massenauftrag während der Versuche B3.3 und B3.4 zunächst unterschätzt und am Ende der Prozesse überschätzt wurde. Die Vorhersagen während der Charge B3.4 zeigen besonders hohe Abweichungen, was zu dem höchsten Vorhersagefehler von 5,76 % führte. Die schwierigere Erstellung der Vorhersagemodelle, welche wie schon gezeigt zu höheren Kalibrierfehlern im Vergleich mit den anderen Schichten führte, ließ vermuten, dass eine Vorhersage mittels dieser Modelle wenig zuverlässig ist. Dies wurde durch die gezeigten Ergebnisse bestätigt.

3.3.4 Vergleich PLSR und MCR-ALS

Der Massenauftrag der ersten und zweiten Schicht konnte mit vergleichbaren RMSEP-Werten mittels MCR- und PLSR-Modellierung vorhergesagt werden (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Vergleich der erhaltenen RMSEP-Werte mittels MCR-ALS- und PLSR-Vorhersagemodellen.

Schicht	Testdatensatz	PLSR -RMSEP/ %	MCR - RMSEP / %
1	1.2	1,80	1,83
	1.3	2,03	2,09
	1.4	1,63	1,57
2	2.2	1,18	1,16
	2.3	2,26	2,85
	2.4	1,54	1,52
3	3.2	1,80	3,67
	3.3	2,33	3,46
	3.4	1,89	5,76

Mit Ausnahme der Charge B2.3 waren die Unterschiede zwischen den RMSEP-Werten hier $< 0,1$ % (erste und zweite Schicht). Es konnte demnach kein Unterschied in der Vorhersagefähigkeit beider MVDA-Methoden festgestellt werden. Auch Azzouz und Tauler konnten in einer 2008 durchgeführten Studie keine Unterschiede in der Vorhersagefähigkeit der beiden Methoden feststellen [69]. Dabei wurden die beiden Methoden anhand UV-spektroskopischer und NIR-spektroskopischer Daten hinsichtlich ihrer quantitativen Vorhersagefähigkeit verglichen. In einer Studie von Lachenmeier und Kessler wurden MCR und PLSR zur spektrophotometrischen Bestimmung von

Farbstoffanteilen in Spirituosen verwendet [132]. Die Ergebnisse beider Analysemethoden waren auch hier vergleichbar, wobei der Vorteil der MCR in der Fähigkeit der Strukturaufklärung betont wurde. Tabelle 11 zeigt, dass die Vorhersage der dritten Schicht nur mittels PLSR möglich war. Die MCR-Modelle versagten in der Vorhersage der aufgetragenen Masse der dritten Schicht. Dies wird auch in Abbildung 24 deutlich, welche die Vorhersageergebnisse der vierten Charge für alle drei Schichten mittels MCR und PLSR zeigt. Auch durch die Optimierung der Raman-Messungen der vierten Charge konnten die Ergebnisse des MCR-Modells nicht verbessert werden und es wurde mit 5,76 % der höchste RMSEP erreicht (B3.4).

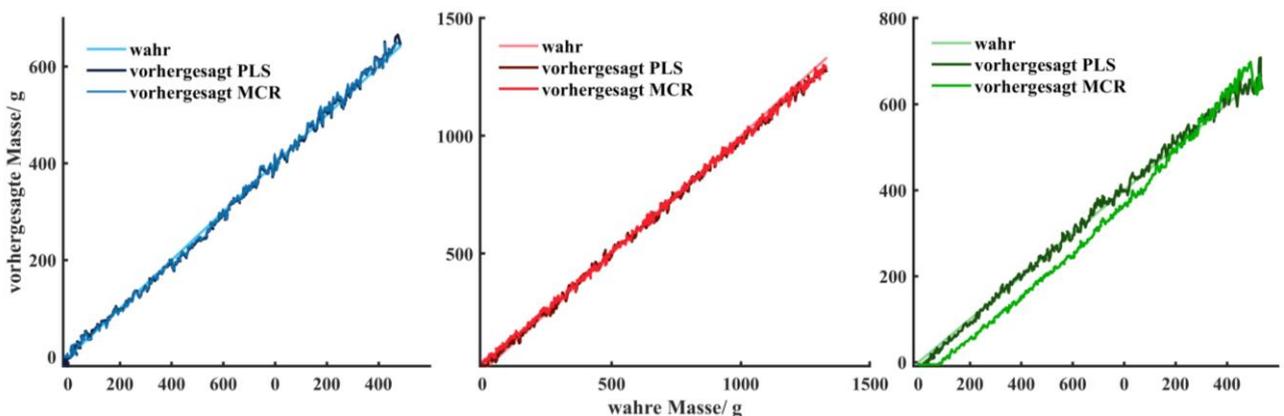


Abbildung 24: Vorhergesagte Massen der Überzugszubereitung gegen wahre Massen der drei Schichten von Charge 4, vorhergesagt mittels MCR und PLSR.

In der bereits genannten Studie von Hisazumi und Kleinebudde wurden mit den MCR-Modellen kleinere Vorhersagefehler im Vergleich zu den PLSR-Vorhersagemodellen erreicht [47] und es wurde auf eine höhere Vorhersagefähigkeit der MCR-Analyse für mehrschichtige Überzüge geschlossen. Diese wird mit der Fähigkeit der MCR begründet, die Spektren so zu zerlegen, dass man sogenannte „reine Komponenten“ erhält, welche den jeweiligen Film repräsentieren. Die Ergebnisse der Studie von Hisazumi und Kleinebudde stimmen nicht mit den hier gezeigten Ergebnissen überein. Eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse und die hier gezeigte schlechte Vorhersage der dritten Schicht könnten die verwendeten Raman-Marker sein. Die drei Filmschichten, welche für das Beschichten der Pellets in der gesamten Studie verwendet wurden, enthielten drei verschiedene Raman-Marker: den Wirkstoff ASS in der ersten Schicht, TiO_2 in der Anatas-Modifikation in der zweiten Schicht und TiO_2 in der Rutil-Modifikation in der dritten Schicht [47]. Alle drei Raman-Marker zeigen scharfe und charakteristische Raman-Peaks. Im Fall der vorliegenden Arbeit war TiO_2 in der Anatas-Modifikation sowohl in der zweiten

als auch in der dritten Schicht enthalten. Die dritte Schicht enthielt zwar zusätzlich ein Eisenoxid, allerdings könnte das weitere Wachstum des Anatas-Peaks ein Problem für die MCR-Analyse darstellen. Hinzu kommt, dass die dritte Schicht eine leichte Fluoreszenz aufwies. Barimani und Kleinebudde sagten die Auftragsmasse von farbigen Überzügen auf Tabletten vorher, wobei mehrere der verwendeten Überzugzubereitungen Fluoreszenz zeigten [133]. Auch in dieser Studie zeigte die PLSR-Analyse eine höhere Vorhersagefähigkeit für fluoreszierende Überzüge im Vergleich zur MCR-Analyse. Somit scheint die Fluoreszenz eine weitere Begründung für die schlechtere Vorhersage der dritten Schicht in der vorliegenden Arbeit zu sein. Die PLSR-Analyse ist somit robuster gegenüber sich in verschiedenen Schichten wiederholenden Raman-Markern und leichter Fluoreszenz und führt in solchen Fällen zu zuverlässigeren Vorhersagen.

3.3.5 Vorhersage der Filmdicke am Endpunkt

Aus den Kern-Abmessungen, der vorhergesagten und wahren Überzugsmasse und der Dichte der Überzugzubereitung, gemessen mittels Heliumpyknometrie (Abschnitt 6.4.2), wurde jeweils die Schichtdicke am Ende des Beschichtungsprozesses berechnet (Tabelle 12, Abschnitt 6.4.1.2). Bei Betrachtung der Vorhersage der ersten Schicht zeigten die Vorhersagen der Endpunkt-Schichtdicke mittels MCR-Analyse eine etwas höhere Präzision als mittels PLSR-Analyse.

Tabelle 12: Berechnete Schichtdicken im Vergleich zu den mittels PLSR- und MCR-Analyse vorhergesagten Schichtdicken am Endpunkt.

Charge	wahre Schichtdicke/ μm	PLSR		MCR-ALS	
		vorhergesagte Schichtdicke/ μm	Abweichung / %	vorhergesagte Schichtdicke/ μm	Abweichung / %
1.2	27,2	28,4	4,4	28,0	2,9
1.3	28,0	29,5	5,4	28,3	1,1
1.4	28,7	27,6	3,8	28,6	0,3
2.2	90,1	88,5	0,7	87,2	3,2
2.3	76,1	78,3	2,9	80,0	5,1
2.4	70,8	67,5	4,7	68,2	3,7
3.2	21,1	21,3	0,9	20,5	2,8
3.3	20,5	20,1	2,0	20,8	1,5
3.4	19,6	18,6	5,1	18,7	4,6

So lag die vorhergesagte Endpunkt-Schichtdicke durch die PLSR-Modelle 3,8 bis 5,4 % von der wahren Schichtdicke entfernt, die der MCR-Analyse nur zwischen 0,3 und 2,9 %. Die Vorhersage von B1.3 führte mittels beider MVDA-Methoden zu den höchsten Vorhersagefehlern der ersten Schicht. Dies spiegelt sich nur in der Endpunkt-Vorhersage mittels PLSR wider, da auch hier mit 5,4 % die höchste Abweichung erreicht wird. Die MCR-Analyse sagt die Endpunkt-Schichtdicke dieser Charge mit einer hohen Präzision und einer geringen Abweichung von nur 1,1 % vor. Die Schichtdicke am Endpunkt der Beschichtungsprozesse der zweiten Schicht wurde etwas präziser durch die PLSR-Modelle vorhergesagt (RMSEP: 0,7-4,7 %). Dabei lagen die Abweichungen der Endpunkt-Schichtdicke mittels MCR-Analyse zwischen 3,2 und 5,1 %. Die Endpunkt-Schichtdicke der dritten Schicht konnte mittels PLSR-Analyse mit kleinen Abweichungen von 0,9 und 2,0 % vorhergesagt werden. Die vorhergesagte Schichtdicke am Ende der vierten Charge (B3.4) konnte allerdings nur mit einer hohen Abweichung von 5,1 % vorhergesagt werden. Dies kann mit steigenden Intensitätsschwankungen in den Raman-Spektren am Ende des Prozesses begründet werden, welche zu Variationen in der vorhergesagten Masse führten (Abbildung 22). Überraschend ist, dass die vorhergesagten Endpunkt-Schichtdicken der dritten Schicht mittels MCR zu Abweichungen in der gleichen Größenordnung wie mittels PLSR führten. Hier lagen die Abweichungen bei der Vorhersage durch die MCR-Modelle zwischen 1,5 und 4,6 %. Trotz hoher RMSEP-Werte, wurde die Endpunkt-Schichtdicke für die Chargen 3 und 4 (B3.2 und B3.2) mit Abweichungen < 3 % vorhergesagt. Es ist also zu beachten, dass ein kleiner RMSEP nicht automatisch eine präzise Vorhersage der Endpunkt-Schichtdicke garantiert. Durch Optimierungen wie der Implementierung eines gleitenden Mittelwertes und den Einbezug von mehr Spektren pro Zeit können Abweichungen in den Spektren reduziert und geglättet werden und der RMSEP somit gesenkt werden. Wie die vorliegenden Daten jedoch zeigen, wird dadurch nicht auch automatisch eine bessere Vorhersage des Endpunktes erreicht. Dabei ist hier zu beachten, dass die Optimierung nur auf die Test-Datensätze angewendet wurde. Die Modellbildung erfolgte anhand von Spektren ohne Anwendung der beschriebenen Optimierungen.

3.3.6 Implementierung einer Echtzeit-Prozesskontrolle

Zur Realisierung einer Echtzeit-Prozessüberwachung, wurde die Software SynTQ verwendet (Abschnitt 6.5.4). Zunächst wurden offline PLSR-Modelle anhand der ersten Chargen für alle drei Schichten erstellt und mit den zweiten Chargen aller drei Schichten getestet und optimiert. Die dritten und vierten Chargen aller Schichten wurden dann in

Echtzeit vorhergesagt. Dabei erfolgte die Aufnahme, Speicherung, Vorbearbeitung und auch die direkte Vorhersage in SynTQ. So konnten Vorhersagen unmittelbar während des Prozesses mit einer Zeitverzögerung < 10 s realisiert werden. Nur eine solche Echtzeit-Vorhersage mit kurzen Reaktionszeiten ermöglicht das Eingreifen während des Prozesses und erfüllt somit den wahren Zweck eines PAT-Werkzeuges. Dabei war nur die Implementierung der PLSR-Modelle in die Matlab-Umgebung der SynTQ-Software möglich. Für die MCR-ALS-Analyse wurde eine Toolbox verwendet, welche sich aufgrund ihres komplexen Aufbaus nicht für die Implementierung in die SynTQ-Software eignete.

3.3.7 Optimierung der Echtzeit-Prozesskontrolle

Da die Echtzeit-PLSR-Vorhersagen der dritten Charge bei allen drei Schichten zu höheren Vorhersagefehlern führten, wurden die Raman-Messbedingungen während der Beschichtungsprozesse der vierten Charge unter optimierten Bedingungen durchgeführt. Die Frequenz der Spektren-Messungen wurde auf ein Spektrum pro 10 s erhöht.

Tabelle 13: Implementierung eines gleitenden Mittelwertes – Modellparameter und Vorhersageergebnisse bei verschiedenen Fensterbreiten.

Charge	Modell	gleitender Mittelwert	Fensterbreite	RMSEP / %	RMSEC / %	R ²
1.4	PLS1.3-0	-	-	2,49	0,56	0,9966
	PLS1.3-3	+	3	1,63		
	PLS1.3-6	+	6	1,39		
2.4	PLS2.3-3	+	3	1,54	0,28	0,9992
	PLS2.3-6	+	6	1,46		
3.4	PLS3.3-3	+	3	1,89	0,54	0,9989
	PLS3.3-6	+	6	1,67		

Außerdem wurde ein gleitender Mittelwert über eine Fensterbreite von 3 und 6 auf die Rohspektren angewendet. Dabei wurde zur Echtzeit-Vorhersage nur eine Fensterlänge von drei verwendet. Die Vorhersagen anhand der über eine Fensterlänge von sechs geglätteten und anhand von Spektren ohne vorherige gleitende Mittelung wurden später offline durchgeführt. Die Modellparameter und Vorhersageergebnisse sind in Tabelle 13 angegeben. Für die erste Schicht wurde ein PLSR-Modell mit den SNV-Spektren ohne vorherige gleitende Mittelung erstellt. Dieses Modell (PLS1.3-0) führte zu einem RMSEP

von 2,49 % und somit nicht zu einer Verbesserung der Vorhersage im Vergleich zur dritten Charge. Die inline-Implementierung eines gleitenden Mittelwertes über eine Fensterbreite von drei führte zu einer Verkleinerung des Vorhersagefehlers von Modell PLS1.3-3 auf 1,63 %. Durch die Erhöhung der Fensterlänge auf sechs konnte ein noch kleinerer RMSEP von 1,39 % erreicht werden (Modell PLS1.3-6). Die vorhergesagte Masse mit und ohne Implementierung eines gleitenden Mittelwertes über eine Fensterlänge von drei und sechs und die wahre aufgetragene Masse sind in Abbildung 25 gezeigt (Charge B1.4).

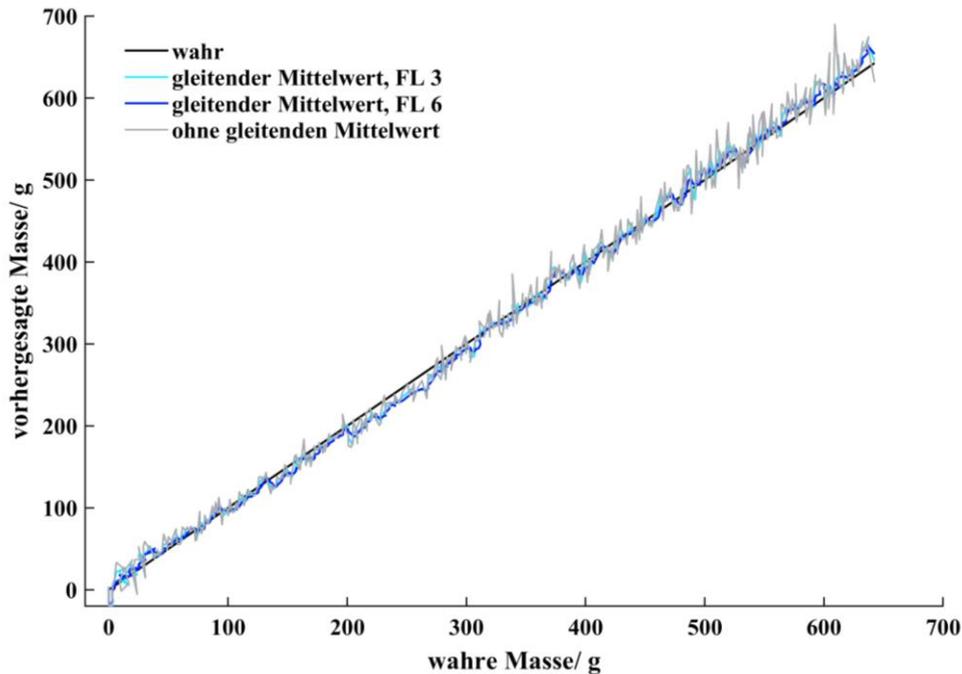


Abbildung 25: Vorhergesagte Massen mit und ohne Implementierung eines gleitenden Mittelwertes über eine Fensterlänge von drei und sechs gegen die wahren aufgetragenen Massen. Schicht 1, Charge B1.4

Die Vorhersagen ohne vorherige Anwendung eines gleitenden Mittelwertes zeigten deutliche Schwankungen in der vorhergesagten Masse. Diese waren auf Intensitätsschwankungen in den spektralen Daten zurückzuführen. Der Einfluss von Ausreißern oder Abweichungen in der Intensität, welche in einzelnen Spektren auftraten, wurde durch die Mittelung über mehrere Spektren vermindert. Wie in Abbildung 25 gezeigt, wiesen die Vorhersagen nach vorheriger Anwendung eines gleitenden Mittelwertes auf die Spektren des Testdatensatzes deutlich geringere Schwankungen auf. Starke Abweichungen von der wahren Masse aufgrund einzelner Ausreißer traten hier nicht auf. Es wird aber auch durch die vorliegenden Daten deutlich, dass eine alleinige Erhöhung der Messfrequenz der Spektren ohne Implementierung des gleitenden Mittelwertes nicht zu einer Verbesserung der Vorhersage führte. Aufgrund der deutlichen Überlegenheit der Vorhersagen nach vorheriger Implementierung eines gleitenden Mittelwertes wurde für

Schicht zwei und drei nur noch der Einfluss der Fensterbreite drei und sechs untersucht. Hier konnte der gleiche Trend wie bei der ersten Schicht beobachtet werden. Die Anwendung eines gleitenden Mittelwertes über eine Fensterbreite von drei führte bei Vorhersagen der zweiten Schicht (B2.4) mit Modell PLS2.3-3 zu einem Vorhersagefehler von 1,54 %, welcher durch eine Erhöhung der Fensterbreite auf sechs (PLS2.3-6) auf 1,46 % verkleinert werden konnte. Für die dritte Schicht war eine Verkleinerung des RMSEPs von 1,89 % (PLS3.3-3) auf 1,67 % (PLS3.3-6) durch die Erhöhung der Fensterbreite möglich. Die Erhöhung der Frequenz in Kombination mit der Anwendung eines gleitenden Mittelwertes verbessert die Vorhersagefähigkeit von PLS-Modellen aufgrund der geringeren Anfälligkeit gegenüber Abweichungen in den Rohdaten. Für die hier gezeigten Daten zeigte sich eine Fensterbreite von sechs überlegen gegenüber einer Fensterbreite von drei. Eine zu hohe Fensterbreite würde jedoch die Reaktionszeit des PAT-Werkzeuges zu stark erhöhen und die Vorhersagen systematisch verfälschen. Die optimale Fensterlänge sollte daher für jeden Messaufbau separat ermittelt werden um optimale Echtzeit-Vorhersagen sicherzustellen.

3.3.8 Zerfall

Um die Magensaftresistenz und einen raschen Zerfall nach pH-Wechsel der zweischichtig überzogenen Tabletten sicherzustellen, wurden diese hinsichtlich ihres Zerfalls untersucht (Abschnitt 6.4.10.1). Charge B2.1 und B2.2 wurden mit einem höheren Massenzuwachs überzogen und anhand von Proben wurde der für die Magensaftresistenz erforderliche Massenzuwachs bestimmt. Alle Proben, welche nach einer Sprühdauer von 100 min gezogen wurden, was einem Massenzuwachs von etwa 8 % entspricht, blieben über 2 h in 0,1 N Salzsäure (HCl) intakt. Es waren keinerlei Veränderungen der Oberfläche der überzogenen Tablette zu erkennen. Nach dem pH-Wechsel zerfielen alle Proben in weniger als 10 min. Der Massenauftrag der magensaftresistenten Überzüge für Chargen 2.3 und 2.4 wurde gemäß dieser Erkenntnis angepasst. Auch die Magensaftresistenz der Chargen 2.3 und 2.4 konnte nachgewiesen werden. Des Weiteren wurde der Einfluss einer dritten Schicht auf den Zerfall untersucht. Der farbige Film löste sich schon während der 2 h in 0,1 N HCl. So konnte nach dem pH-Wechsel kein Einfluss auf den Zerfall der magensaftresistenten Tabletten durch die weitere Schicht festgestellt werden. Alle überzogenen Tabletten entsprachen hinsichtlich der Zerfallszeit den Anforderungen des Europäischen Arzneibuches.

3.3.9 Zusammenfassung

Es ist möglich, die aufgetragene Masse dreier verschiedener Überzugszubereitungen während mehrschichtiger Beschichtungsprozesse vorherzusagen. Dabei konnte die aufgetragene Masse mittels PLSR-Analyse für alle drei Schichten präzise vorhergesagt werden. Außerdem wurden Echtzeit-Vorhersage mittels PLSR-Analyse realisiert. Hier zeigte sich während der Optimierung der Echtzeit-Vorhersagen, dass eine Erhöhung der spektralen Messfrequenz in Kombination mit der Anwendung eines gleitenden Mittelwertes die Vorhersagen verbesserte. Dabei zeigte sich eine Fensterbreite von sechs gegenüber einer Fensterbreite von drei überlegen. Eine optimale Fensterbreite sollte in zukünftigen Versuchen und vor jeder Echtzeit-Implementierung ermittelt werden. Durch den Einbezug der hier angewendeten Optimierungs-Schritte in die Kalibrier-Chargen sollte es zukünftig möglich sein, die Vorhersagefehler weiter zu reduzieren.

Mittels MCR-Analyse konnte nur der Massenauftrag der ersten und zweiten Schicht mit akzeptablen Vorhersagefehlern vorhergesagt werden. Für diese beiden Schichten konnten keine Unterschiede in der Vorhersagefähigkeit der PLS- und MCR-Modelle festgestellt werden. Bei der Vorhersage der dritten Schicht versagte die MCR-Analyse jedoch und führte zu hohen RMSEPs. Dies könnte durch eine höhere Empfindlichkeit gegenüber leichter Fluoreszenz und der Verwendung gleicher Raman-Marker in verschiedenen Schichten begründet sein. Zu den genannten Einschränkungen der MCR-Analyse kommt ein höherer Aufwand während der Modellbildung und eine erschwerte Echtzeit-Implementierung. Daher ist die PLS-Analyse für die Echtzeit-Vorhersage der aufgetragenen Masse während eines Trommelcoating-Prozesses als die geeignetere MVDA-Methode anzusehen und bevorzugt zu verwenden.

3.4 Abzug des Kernspektrums

3.4.1 Einleitung

Die Anwendbarkeit der Raman-Spektroskopie als PAT-Werkzeug in Beschichtungsprozessen wurde bereits ausgiebig in der Literatur beschrieben (siehe Abschnitt 1.2.5). Allerdings ist der Prozess der Vorhersagemodell-Bildung komplex und zeitaufwendig. Er erfordert qualifiziertes Personal, das sowohl ein hohes Prozessverständnis als auch Erfahrung in spektroskopischen Methoden und MVDA vorweisen kann. Dies stellt eine große Hürde für die Implementierung des PAT-Werkzeuges in der industriellen Herstellung dar. Zur Erhöhung der Anwendbarkeit der Raman-Spektroskopie von PAT-Werkzeugen in Beschichtungsprozessen sollten deshalb Vorhersagemodelle für spezifische Überzüge entwickelt werden, welche auf verschiedene Kerne angewendet werden können. Dabei wurden zwei verschiedene Überzüge auf jeweils drei verschiedene Kerne aufgetragen. Die Modelle wurden anhand eines Kalibrierdatensatzes erstellt und mittels eines Testdatensatzes überprüft. Bei den Kernen handelte es sich um ASS-, Placebo- und Diclofenac-Kerne (Zusammensetzung der Kerne: Abschnitt 6.2.2 Tabelle 23). Zur Entwicklung eines Vorhersagemodells, welches auf alle drei Kerne anwendbar ist, wurden verschiedene Vorbearbeitungs-Schritte auf die Spektren angewendet. Dabei wurde unter anderem das jeweilige Kern-Spektrum von jedem inline-gemessenen Spektrum abgezogen und eine Normalisierung der Spektren durchgeführt. Als MVDA-Analysemethode wurde die PLS-Regression verwendet. Dabei wurden die in 3.3.7 dargestellten Optimierungen während der Raman-Messungen angewendet: es wurde bei einer Frequenz von 0,1 Hz gemessen und ein gleitender Mittelwert auf die Rohspektren angewendet. Bei den verwendeten Überzügen handelte es sich um eine TiO₂-haltige magensaftresistente Fertigmischung (APE) und eine schnellfreisetzende Fertigmischung, welche mit CaCO₃ einen deutlich schwächeren Raman-Marker enthielt (Überzugsformulierungen: Abschnitt 6.2.1 Tabelle 21).

3.4.2 Vergleich: Spektren der Kerne und der Überzugszubereitungen

Wie in Abbildung 26 (links) dargestellt, zeigten die drei verwendeten Kerne deutlich unterschiedliche Raman-Spektren. Alle drei Spektren wurden mit der gleichen Belichtungszeit aufgenommen und nicht vorbearbeitet. Dabei wurden die verschiedenen Kerne so gewählt, dass drei Extreme abgedeckt werden: hochdosierte Kerne mit einem stark Raman-aktiven Wirkstoff (ASS-Kerne), niedrig dosierte Kerne mit stark Raman-aktivem Wirkstoff (Diclofenac-Kerne) und Placebo-Kerne ohne Wirkstoff und mit geringer Raman-Aktivität. Die Kern-Spektren in Abbildung 26 (links) wurden bei der gleichen Belichtungszeit aufgenommen. Die ASS-Kerne, welche auch den höchsten Wirkstoff-Gehalt (62 %) aufwiesen, zeigten die höchsten absoluten Raman-Intensitäten und stark ausgeprägte Peaks. Der charakteristische ASS-Doppelppeak ist bei Wellenzahlen um 1605 cm^{-1} zu sehen (Abbildung 26). Weitere charakteristische Peaks traten bei Wellenzahlen von 990 und 1340 cm^{-1} auf. Im Vergleich zu den ASS-Kernen zeigen die Diclofenac-Kerne geringere absolute Intensitäten. Auch hier sind viele Peaks zu sehen, wenn auch etwas weniger ausgeprägt. Charakteristische Diclofenac-Peaks lagen bei Wellenzahlen von 441 , 1046 , 1578 und 1605 cm^{-1} . Wie erwartet, zeigten die Placebo-Kerne die geringste Raman-Intensität.

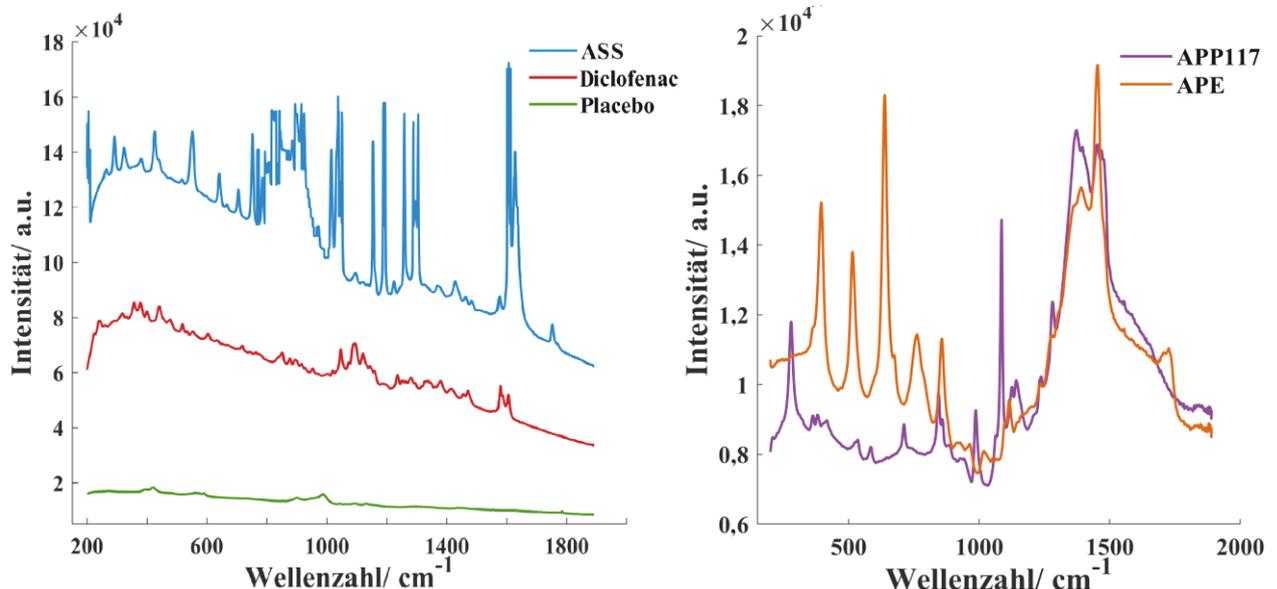


Abbildung 26: Links: unbearbeitete Raman-Spektren der ASS-, Diclofenac- und Placebo Kerne. Rechts: unbearbeitete Raman-Spektren der Überzüge AquaPolish® P white 712.02 E (APE) und AquaPolish® P white 014.117 (APP117).

Hier traten nur wenige, leicht ausgeprägte Peaks auf. Die höchste absolute Peak-Intensität lag bei den ASS-Kernen bei $172\,416\text{ a.u.}$, bei den Diclofenac-Kernen bei $85\,409\text{ a.u.}$ und bei den Placebo-Kernen bei $18\,283\text{ a.u.}$

Auch die Spektren der beiden verwendeten Überzüge wurden bei der gleichen Belichtungszeit aufgenommen (Abbildung 26, rechts). Dabei handelte es sich zum einen um einen magensaftresistenten Überzug, welcher TiO_2 in der Anatas-Modifikation als Weißpigment enthielt (AquaPolish® P white 712.02 E, APE) und zum anderen um einen schnellfreisetzenden weißen Überzug, welcher CaCO_3 als alternatives Weißpigment (AquaPolish® P white 014.117, APP117) enthielt. Da APE TiO_2 in der Anatas-Modifikation enthält, waren im Raman-Spektrum dieses Überzugs die drei charakteristischen Peaks dieser Modifikation deutlich bei den Wellenzahlen 395, 515 und 638 cm^{-1} sichtbar. Im Vergleich dazu zeigte APP117 vor allem bei niedrigen Wellenzahlen eine geringere Raman-Intensität. Charakteristische CaCO_3 -Peaks erschienen bei Wellenzahlen von 280, 712 und 1086 cm^{-1} , wobei der Peak bei 1086 cm^{-1} aufgrund seiner Schärfe und Intensität herausstach.

3.4.3 Differenzspektrenbildung und Spektrennormalisierung

Ziel war es, die Einflüsse auf die Veränderungen der inline-gemessenen Raman-Spektren, die durch den Auftrag des Überzugs zustande kamen, hervorzuheben. Gleichzeitig sollten die Einflüsse des Tablettenkerns auf die Spektren minimiert werden. Um dies zu erreichen, wurde von jedem inline-gemessenen Spektrum das jeweilige Kern-Spektrum subtrahiert. Vor Bildung der Differenzspektren wurden die Spektren mittels SNV und Savitzky-Golay-Glättung vorbearbeitet. In den Abbildungen steht die Bezeichnung „Count“ für jedes inline gemessene Spektrum. Ein Count entspricht demnach einer Prozesszeit von 10 s.

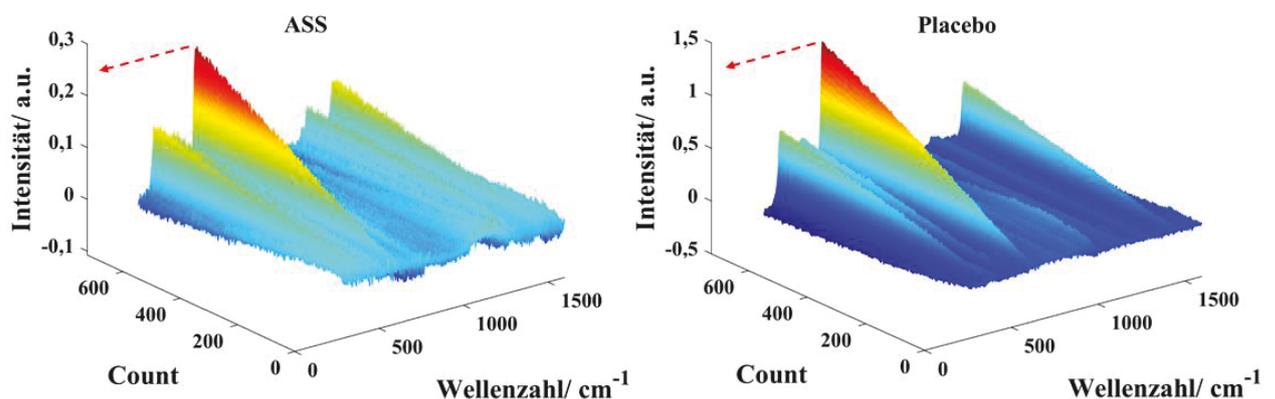


Abbildung 27: Inline gemessene Raman-Spektren nach SNV-Vorbereitung und Differenzspektrenbildung der ASS- und Placebo-Kerne.

Abbildung 27 zeigt beispielhaft die aus den inline gemessenen Raman-Spektren erhaltenen Differenzspektren der ASS- und Placebo-Kerne über den jeweiligen

Beschichtungsprozess mit APE als Überzugszubereitung. Die Kern-Informationen der Raman-Spektren wurden minimiert und die spektralen Veränderungen durch den TiO₂-haltigen Überzug wurden hervorgehoben. Der dominanteste TiO₂-Peak bei 638 cm⁻¹ wuchs bei beiden Kernen deutlich und gleichmäßig über die Prozesszeit an. Dabei konnte das höhere Rauschen, das in den Differenzspektren der ASS-Kerne zu beobachten war, durch die gezeigte deutlich höhere Raman-Aktivität dieser Kerne und die ausgeprägte Peak-Struktur erklärt werden. Aus den gezeigten Differenzspektren ist jedoch auch ersichtlich, dass die Differenzspektren unterschiedliche absolute Intensitäten aufwiesen. So endete der höchste TiO₂-Peak während des Überziehens der ASS-Kerne bei einer Raman-Intensität von etwa 0,24 a.u., während er bei den Placebo-Kernen bis etwa 1,24 a.u. anwuchs. Die Bildung eines Modells, welches auf beide Kerne angewendet werden konnte, war demnach anhand der Differenzspektren nicht möglich und es war eine weitere Vorbehandlung der Spektren durch Normalisierung erforderlich. Dabei wurden die Differenzspektren durch zwei verschiedene Methoden normalisiert. Bei der ersten Normalisierungsmethode wurden alle Differenzspektren durch das absolute SNV-Maximum (y) des entsprechenden Datensatzes dividiert. Die erste Normalisierungsmethode wird im Folgenden als „max“ bezeichnet. Die daraus erhaltenen Spektren sind in Abbildung 28 erneut beispielhaft für den Beschichtungsprozess der ASS- und Placebo-Kerne gezeigt.

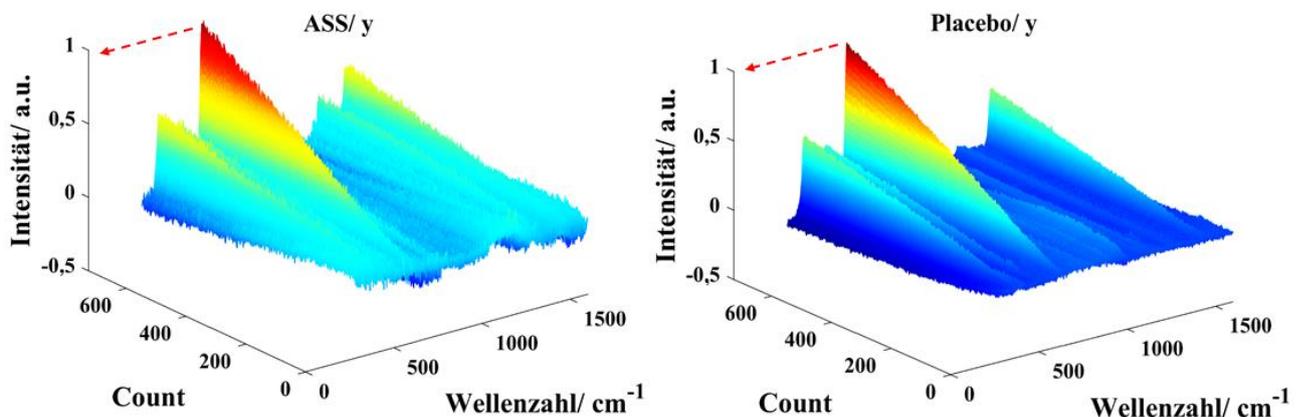


Abbildung 28: Inline gemessene Raman-Spektren nach SNV-Vorbereitung, Differenzspektrenbildung und Normalisierung (1.Methode, max) der ASS- und Placebo-Kerne.

Durch die Normalisierung konnten die absoluten Intensitäten der Spektren angeglichen werden. Es ist zu sehen, dass nun der höchste TiO₂-Peak am Ende der Beschichtungsprozesse beider Kerne bei einer Intensität von 1,0 a.u. endet. Dies ermöglicht die Vergleichbarkeit der beiden normalisierten Differenzspektren. Für die zweite Normalisierungsmethode wurden die jeweiligen Maxima der drei TiO₂-Peaks in jedem

Datensatz ermittelt (bei 398, 516 und 638 cm^{-1}). Aus diesen drei Maxima wurde der Mittelwert gebildet und alle Differenzspektren wurden durch diesen Mittelwert dividiert. Diese Normalisierungsmethode wird in der vorliegenden Arbeit mit „max₃“ bezeichnet. Die zweite Normalisierungsmethode wurde nur auf die Chargen angewendet, welche mit APE überzogen wurden, da nur hier die drei charakteristischen TiO_2 -Peaks vorlagen. Zur Normalisierung der Spektren, welche während der Beschichtungsprozesse mit APP117 überzogen wurden, wurde nur eine Division durch das SNV-Maximum durchgeführt. Hier konnten neben dem CaCO_3 -Peak bei einer Wellenzahl von 1086 cm^{-1} keine zwei weiteren Peaks identifiziert werden, die für eine Normalisierung nach der zweiten Methode infrage kommen würden.

3.4.4 PLSR-Modelle: APE

3.4.4.1 Kalibrierung

Zunächst sollte überprüft werden, ob es möglich ist, die aufgetragene Masse des APE-Überzugs anhand eines PLSR-Modells vorherzusagen, welches mittels den Daten anderer Kerne erstellt wurde. Im Folgenden werden die Daten der Beschichtungsprozesse mit dem TiO_2 -haltigen magensaftresistenten Überzug gezeigt (APE). Die Modelle wurden mittels der jeweiligen Kalibrier-Datensätze aller drei Kerne erstellt. Dabei dienten die normalisierten Differenzspektren als X-Daten und die aufgetragene Masse als Y-Daten. Um einen Vergleich zu ermöglichen, wurden Modelle nach Anwendung beider Normalisierungsmethoden gebildet. Die anhand der Kalibrier-Datensätze erstellten Modelle wurden jeweils für die Vorhersage der Test-Datensätze aller Kerne verwendet und in Abhängigkeit des Testdatensatzes so optimiert, dass ein möglichst kleiner RMSEP erhalten wurde. Die Leistungsparameter der PLSR-Modelle bei Verwendung der Kalibrier-Datensätze der verschiedenen Kerne sind in Tabelle 14 angegeben. Es wurde eine Anzahl von zwei oder drei Faktoren gewählt, womit hohe R^2 -Werte $> 0,999$ erreicht wurden. Ein Großteil der Modelle zeigt sehr kleine Kalibrierfehler mit Werten $< 0,7$ %. Die ASS-Modelle, welche nur anhand eines niedrigeren Wellenzahlbereiches $\leq 1000 \text{ cm}^{-1}$ gebildet wurden (Modell A1.2, A2.2, A1.3 und A2.3) zeigten im Vergleich etwas höhere Kalibrierfehler zwischen 0,77 und 0,81 %.

Tabelle 14: Leistungsparameter der Kalibrierung und der Vorhersagefähigkeit der mit ASS-, Placebo- und Diclofenac-Kernen gebildeten PLSR-Modelle. verwendeter Überzug: APE, Versuchsreihen C1, C3, C3

Kerne	Modell	Vorhersage	Norm.	Bereich	Faktoren	R ²	RMSEC	RMSEP
				/ cm ⁻¹			/ %	/ %
ASS (C1.1)	A1.1	ASS (C1.2)	max	340-1400	3	0,9990	0,44	1,45
	A2.1		max ₃	340-1400	3	0,9998	0,42	1,45
	A1.2	Placebo (C2.2)	max	340-900	2	0,9992	0,81	2,08
	A2.2		max ₃	340-1000	2	0,9993	0,77	1,26
	A1.3	Diclofenac (C3.2)	max	340-700	2	0,9992	0,81	2,86
	A2.3		max ₃	340-900	2	0,9992	0,81	0,65
Place- bo (C2.1)	P1.1	ASS (C1.2)	max	340-1500	2	0,9996	0,58	1,03
	P2.1		max ₃	340-900	3	0,9996	0,54	4,97
	P1.2	Placebo (C2.2)	max	340-1300	3	0,9996	0,54	0,94
	P2.2		max ₃	340-1300	3	0,9996	0,54	0,94
	P1.3	Diclofenac (C3.2)	max	340-1500	2	0,9996	0,58	1,17
	P2.3		max ₃	340-1000	3	0,9994	0,69	3,71
Diclo- fenac (C3.1)	D1.1	ASS (C1.2)	max	350-760	2	0,9998	0,43	3,32
	D2.1		max ₃	340-700	3	0,9999	0,34	5,71
	D1.2	Placebo (C2.2)	max	340-1500	3	0,9999	0,35	0,76
	D2.2		max ₃	340-700	2	0,9997	0,41	2,58
	D1.3	Diclofenac (C3.2)	max	350-760	2	0,9998	0,43	1,49
	D2.3		max ₃	350-760	2	0,9998	0,43	1,49

Dies kann anhand des zuvor beschriebenen höheren Rauschens der normalisierten ASS-Differenzspektren begründet werden, was bei Einbezug eines kleineren Wellenzahlbereichs einen höheren Einfluss auf die Modellbildung zu haben scheint. Vergleicht man die beiden Normalisierungsmethoden, so sind keine nennenswerten Unterschiede in den Kalibrierfehlern der jeweils erhaltenen PLSR-Modelle festzustellen. Werden nach der Normalisierung durch beide Methoden die gleichen Modellparameter gewählt, so ist kein Einfluss der Normalisierung auf den RMSEC zu verzeichnen. Die RMSEC-Werte der Diclofenac-Modelle D1.3 und D2.3 lagen mit beiden Normalisierungsmethoden bei sonst gleichen Modellparametern bei 0,43 %. Auch die Placebo-Modelle P1.2 und P2.2 wiesen mit beiden Normalisierungsmethoden den gleichen RMSEC-Wert auf (0,54 %).

3.4.4.2 Vorhersage

Wie in Tabelle 14 angegeben, führte die Vorhersage der aufgetragenen Überzugsmasse auf die ASS-Test-Charge (C1.2) mit beiden Normalisierungsmethoden (Modelle A1.1 und A2.1) zu einem RMSEP von 1,45 %. Demnach scheint die Normalisierungsmethode keinen

Einfluss auf die Vorhersage zu haben, wenn der Kalibrierdatensatz und der Testdatensatz aus den gleichen Kernen bestehen. So führten beide Normalisierungsmethoden zu einem Vorhersagefehler von 0,94 % (Modell P1.2 und P2.2) für den Massenauftrag auf Placebo-Kerne und 1,49 % für den Massenauftrag auf Diclofenac-Kerne (Modell D1.3 und D2.3). Insgesamt führten die Modelle, welche auf Grundlage der ASS-Spektren erstellt wurden, zu einem maximalen RMSEP von 2,86 % bei der Vorhersage des Massenauftrages auf Diclofenac-Kerne nach Anwendung der max-Normalisierung (Modell C3.2). Mittels max₃-Normalisierung konnten für den Beschichtungsprozess der Placebo-Kerne ein RMSEP von 1,26 % (A2.2) und der Diclofenac-Kerne von 0,65 % (A2.3) erreicht werden. Hier zeigte sich die zweite Normalisierungsmethode überlegen, da im Vergleich kleinere Vorhersagefehler erreicht wurden. Bei der Vorhersage anderer Kerne mittels der Placebo-Modelle führte hingegen die erste Normalisierungsmethode zu präziseren Vorhersagen. So konnte der Massenauftrag auf ASS-Kerne mittels der ersten Normalisierungsmethode mit einem RMSEP von 1,03 % vorhergesagt werden, auf Diclofenac-Kerne mit einem RMSEP von 1,17 %. Die Vorhersagefehler, die nach Normalisierung mit der zweiten Methode erhalten wurden, waren mit 4,97 % für ASS-Kerne und 3,71 % für Diclofenac-Kerne deutlich höher. In Abbildung 29 sind die vorhergesagte Masse während der Beschichtungsprozesse durch die Modelle aller drei Kerne gegen die wahren Massen aufgetragen. Auch hier wurde die eben beschriebene schlechte Vorhersage des Massenauftrages auf die Diclofenac-Kerne und ASS-Kerne durch die Modelle P2.1 und P2.3 deutlich, so wurde der Auftrag auf ASS-Kerne in der ersten Hälfte des Prozesses unterschätzt und in der zweiten Hälfte des Prozesses überschätzt. Der Massenauftrag auf die Diclofenac-Kerne wurde beinahe während des gesamten Prozesses überschätzt, wobei das Ausmaß der Überschätzung über die Prozesszeit anstieg. Auch für die Modellbildung anhand der Diclofenac-Spektren stellte sich die erste Normalisierungsmethode als vorteilhafter heraus. So wurde mit dem entsprechenden Diclofenac-Modell (D1.2) ein RMSEP von 0,76 % für den Massenauftrag auf Placebo-Kerne erreicht. Auch für die Vorhersage der aufgetragenen Masse auf ASS-Kerne zeigte das auf der ersten Normalisierungsmethode beruhende Modell (D1.1) einen kleineren Vorhersagefehler.

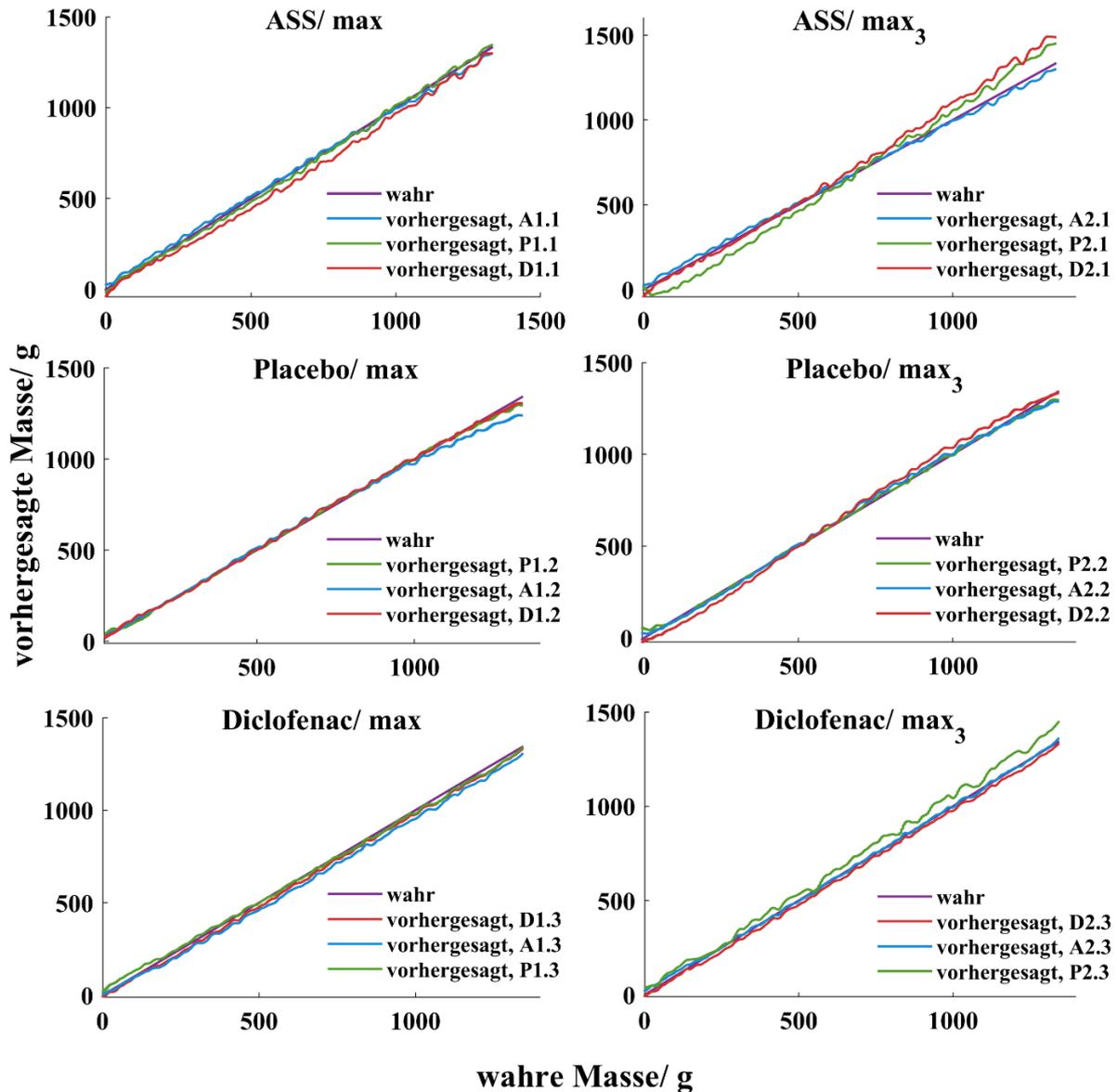


Abbildung 29: Vorhergesagte Massen gegen die wahre Massen während der Beschichtungsprozesse aller drei Kerne. links: Vorhersagen mittels max-Normalisierung, rechts: Vorhersagen mittels max₃-Normalisierung, APE

Dieser lag mit 3.32 % jedoch über einem akzeptablen Wert. Aus Abbildung 29 geht hervor, dass der Auftrag auf ASS-Kerne über die gesamte Prozesszeit durch Modell D1.1 unterschätzt wird. Der sehr hohe RMSEP von 5,71 % durch Modell D2.1 kommt durch eine starke Überschätzung des Massenauftrages in der zweiten Prozesshälfte der ASS-Kerne zustande (Abbildung 29). Es kann also gesagt werden, dass die auf drei verschiedenen Kernen beruhenden PLSR-Modelle auch für die Vorhersage der aufgetragenen Masse der anderen Kerne herangezogen werden kann. Dabei muss zunächst die optimale Normalisierungsmethode ermittelt werden. Eine Ausnahme stellte die Vorhersage der aufgetragenen Überzugsmasse auf die ASS-Kerne mittels des Diclofenac-

Modells dar. Hier konnten keine Vorhersage-Modelle entwickelt werden, welche zu akzeptablen Vorhersagefehlern führten.

3.4.4.3 Vergleich verschiedener Normalisierungsmethoden

Wie in Tabelle 14 gezeigt, hatte die vor der Modellbildung herangezogene Normalisierungsmethode keinen Einfluss, wenn die gleichen Kerne für die Modellerstellung und Modelltestung verwendet werden. Beide Normalisierungsmethoden sagten die aufgetragene Überzugsmasse auf ASS-Kerne mit einem Fehler von 1,45 %, auf Placebo-Kerne mit einem RMSEP von 0,94 und auf Diclofenac-Kerne mit einem Fehler von 1,49 % vorher.

Bei den Modellen, welche anhand der normalisierten Differenzspektren der ASS-Kerne während des Beschichtungsprozesses gebildet wurden, führte die zweite Normalisierungsmethode (\max_3) zu kleineren Vorhersagefehlern. Mittels der ersten Normalisierungsmethode (\max) konnte die aufgetragene Masse auf Placebo-Kerne mit einem RMSEP von 2,08 % vorhergesagt werden, die aufgetragene Masse auf Diclofenac-Kerne mit einem RMSEP von 2,86 %. Im Vergleich dazu konnten die Massenaufträge nach Anwendung der zweiten Normalisierungsmethode mit einem RMSEP von 1,26 % für die Placebo-Kerne und 1,65 % für die Diclofenac-Kerne deutlich präziser vorhergesagt werden. Bei den Modellen, welche auf Grundlage der Placebo-Kerne erstellt wurden, ergab sich ein anderes Ergebnis. Hier zeigten die Modelle, die nach der Anwendung der ersten Normalisierungsmethode gebildet wurden, die höhere Vorhersagefähigkeit. So führten die auf der zweiten Normalisierungsmethode gründenden PLSR-Modelle zu hohen Fehlern in der Vorhersage der aufgetragenen Masse auf ASS- und Diclofenac-Kerne (ASS: 4,97 % und Placebo: 3,71 %). Die erste Normalisierungsmethode führte hingegen zu kleinen Vorhersagefehlern von 1,03 % für den Auftrag auf ASS-Kerne und 1,17 % für den Auftrag auf Placebo-Kerne. Auch für die Vorhersagefähigkeit der Diclofenac-Modelle zeigte sich vorherige Normalisierung nach der \max -Methode der Normalisierung nach der \max_3 -Methode überlegen. Hier wurden mittels der ersten Normalisierungsmethode Modelle erhalten, welche den Massenauftrag auf ASS-Kerne mit einem RMSEP von 3,32 % (Modell D1.1) vorhersagten und den Massenauftrag auf Placebo-Kerne mit einem RMSEP von 0,76 % (D1.2). Mittels der zweiten Normalisierungsmethode wurden deutlich höhere Vorhersagefehler von 5,71 % (ASS-Kerne, Modell D2.1) und 2,58 % (Placebo-Kerne, Modell D2.2) erhalten. Beide Normalisierungsmethoden zeigten also in bestimmten Fällen eine Überlegenheit gegenüber der anderen Normalisierungsmethode. Wie beschrieben,

wiesen die ASS-Kerne die intensivsten und am stärksten ausgeprägten Raman-Peaks auf. In einem solchen Fall scheint die zweite Normalisierungsmethode vorteilhafter zur Bildung der Vorhersagemodelle zu sein. Im Gegensatz dazu zeigte die erste Normalisierungsmethode eine hohe Anwendbarkeit für spektrale Datensätze mit geringer ausgeprägten bis schwachen Raman-Peaks. Da die Normalisierung nach der zweiten Methode mehr Datenpunkte miteinbezieht, unterliegt sie weniger zufälligen Schwankungen. Daher ist anzunehmen, dass sie die robustere Methode darstellt und in den meisten Fällen zu genaueren Vorhersagen führen wird. Um fundiertere Aussagen zu treffen, werden größere Datenmengen benötigt. Im Optimalfall sollte eine multivariate Normalisierung unter Einbezug des ganzen Spektrums durchgeführt werden.

3.4.5 Inline-Anwendbarkeit

Die bisher durchgeführte Normalisierung wurde anhand jedes Datensatzes mit dem am Ende des Prozesses ermittelten Maximum bzw. mit den ermittelten Maxima durchgeführt. So lagen die Werte für die Normalisierung erst nach einer offline-Auswertung der spektralen Daten vor und wurden dann auf den entsprechenden Datensatz angewendet. Ein solches Vorgehen ist für die Realisierung von Echtzeit-Vorhersagen nicht anwendbar. Hier muss der für die Normalisierung herangezogene Wert schon bei Beginn des Prozesses vorliegen. Nur so kann direkt im Anschluss an die Raman-Messung das entsprechende Differenzspektrum gebildet, normalisiert und für eine Echtzeit-Vorhersage herangezogen werden. Um die Anwendbarkeit der auf normalisierten Differenzspektren beruhenden PLSR-Modelle auf Echtzeit-Vorhersagen zu überprüfen, wurden erneut PLSR-Modelle erstellt. Diese Modelle wurden anhand der mittels einer der zwei Normalisierungsmethoden bearbeiteten Differenzspektren der Kalibrier-Datensätze aller drei Kerne erstellt. Die Werte für die Normalisierung wurden ebenfalls anhand der Kalibrier-Datensätze festgelegt. Die zuvor festgelegten Normalisierungswerte der Kalibrierung wurden dann jeweils zur Normalisierung der Test-Datensätze herangezogen.

Tabelle 15: Leistungsparameter und Vorhersagefehler der PLSR-Modelle der ASS-, Placebo- und Diclofenac-Kerne.

Modell	Norm.	Bereich /cm ⁻¹	Faktoren	R ²	RMSEC	RMSEP	RMSEP	RMSEP
					/%	ASS /%	Placebo /%	Diclofenac /%
APD1	max	360-1400	2	0,9915	0,59	0,79	2,46	2,16
APD2	max ₃	380-1300	2	0,9925	0,83	0,59	2,31	2,31

Die Leistungsparameter der zwei gebildeten Modelle sind in Tabelle 15 angegeben. Mit beiden Normalisierungsmethoden konnten Modelle mit $R^2 > 0,99$ gebildet werden. Dafür war eine Anzahl von zwei Faktoren notwendig. Im Vergleich zu den Modellen, welchen nur auf den normalisierten Differenzspektren einer Kern-Art beruhen, ist das Bestimmtheitsmaß hier etwas kleiner. Dies ist nicht verwunderlich, da die Kern-Information nicht vollständig aus den normalisierten Differenzspektren der verschiedenen Kerne entfernt werden konnte (siehe Abschnitt 3.4.3) und die drei Kerne verschiedene Signal-Rausch-Verhältnisse aufwiesen. Der Kalibrierfehler des Modells, welches die Differenzspektren nach Normalisierung mit der ersten Methode enthält (APD1), lag bei 0,59 %. Die zweite Normalisierungsmethode führte zu einem etwas höheren Kalibrierfehler von 0,83 %.

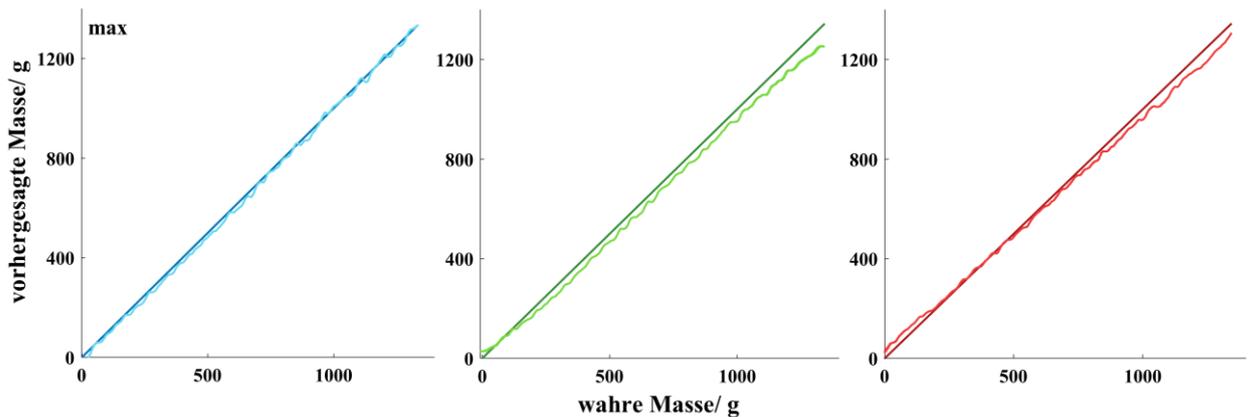


Abbildung 30: Vorhergesagte Massen gegen wahre Massen während des Beschichtungsprozesses der ASS-Kerne (blau), Placebo-Kerne (grün) und Diclofenac-Kerne (rot), erste Normalisierungsmethode, Modell APD1.

Abbildung 30 zeigt die mittels Modell APD1 vorhergesagten und die wahren Massen während der Beschichtungsprozesse der drei verschiedenen Kernen. Es ist zu sehen, dass die aufgetragene Masse auf ASS-Kerne präzise vorhergesagt werden konnte, was sich auch in dem kleinen RMSEP von 0,79 % widerspiegelt. Die aufgetragene Masse während des Überziehens der Placebo-Kerne wurde zu Beginn des Prozesses noch leicht überschätzt, über die restliche Prozesszeit wird sie jedoch unterschätzt. Für die Vorhersage des Auftrages auf die Diclofenac-Kerne wird ebenfalls zu Beginn ein zu hoher Massenauftrag vorhergesagt, was vor allem in der zweiten Prozesshälfte in eine Unterschätzung umschlägt. So kommt es auch zu den höheren RMSEP-Werten von 2,46 % für die Placebo-Kerne und 2,16 % für die Diclofenac-Kerne.

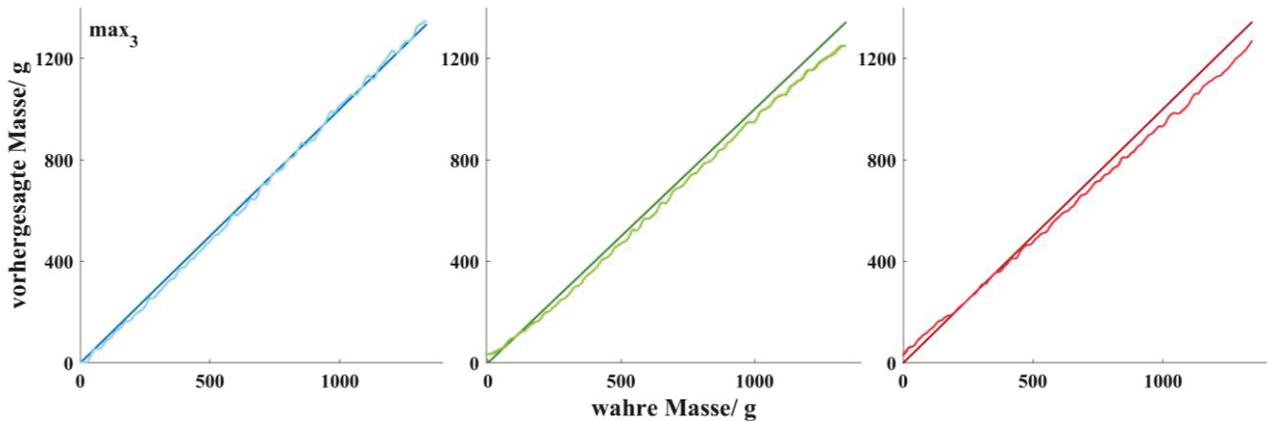


Abbildung 31: Vorhergesagte Massen gegen wahre Massen während des Beschichtungsprozesses der ASS-Kerne (blau), Placebo-Kerne (grün) und Diclofenac-Kerne (rot), zweite Normalisierungsmethode, Modell APD2.

Wie aus Abbildung 31 hervorgeht, unterschieden sich die Vorhersagen des Massenauftrages auf die drei Kerne mittels Modell APD2 kaum von den Vorhersagen mittels Modell APD1. Auch hier kann die aufgetragene Masse auf ASS-Kerne präzise mit einem noch kleineren RMSEP von 0,59 % vorhergesagt werden. Der Massenauftrag auf Diclofenac- und Placebo-Kerne wird erneut unterschätzt und führt bei beiden Kernen zu einem Vorhersagefehler von 2,31 %. Mit den hier entwickelten Modellen waren anwendbare Echtzeit-Vorhersagen generell möglich, teilweise waren die Fehler jedoch zu hoch. Um Modelle zu entwickeln, die sich mit hoher Sicherheit für die Echtzeit-Vorhersage der Masse auf verschiedene Kerne eignen, ist die Entwicklung einer robusteren Normalisierungsmethode notwendig.

3.4.6 PLSR-Modelle: APP117

3.4.6.1 Kalibrierung

Die Leistungsparameter der Kalibrierung sind in Tabelle 16 angegeben. Da der charakteristischste Peak des hier verwendeten Überzugs APP117 der CaCO_3 -Peak bei einer Wellenzahl von 1086 cm^{-1} liegt, unterscheiden sich die in die Modelle einbezogenen Wellenzahl-Bereiche von denen der Modelle für die TiO_2 -haltige Überzugszubereitung. Zumeist wurden hier nur höhere Wellenzahl-Bereiche $> 750 \text{ cm}^{-1}$ in die Modelle miteinbezogen. Wie bereits beschrieben, wurde für die Normalisierung hier nur die erste Methode verwendet (max).

Tabelle 16: Leistungsparameter der Kalibrierung und Vorhersagefehler der gebildeten PLSR-Modelle, APP117.

Kerne	Modell	Vorhersage	Norm.	Bereich / cm^{-1}	Faktoren	R^2	RMSEC / %	RMSEP / %
ASS	A3.1	ASS	max	1050-1460	4	0.9993	1.08	3.86
	-	Diclofenac	-					
	-	Placebo	-					
Placebo	P3.1	ASS	max	770-1200	2	0.9992	0.91	2.65
	P3.2	Diclofenac		850-1450	4	0.9999	0.06	2.71
	P3.3	Placebo		340-1600	3	0.9993	0.83	1.16
Diclo- fenac	D3.1	ASS	max	900-1250	2	0.9974	1.50	4.13
	D3.2	Diclofenac		900-1560	4	0.9992	1.10	2.14
	D3.3	Placebo		850-1200	3	0.9973	1.59	2.21

Die Modellbildung für die CaCO_3 -haltigen Überzüge stellte sich als deutlich schwieriger heraus. Dies betraf vor allem die PLSR-Modelle, welche auf Grundlage der normalisierten Differenzspektren der ASS- und Diclofenac-Kerne gebildet wurden. Dies wird anhand der insgesamt höheren Kalibrierfehler ($> 1\%$), besonders für die beiden genannten Kerne, deutlich. Auch war hier teilweise eine Anzahl von vier Faktoren für die PLSR-Modellbildung notwendig. Wie in Abschnitt 0 gezeigt, wiesen die ASS-Kerne die höchste Raman-Aktivität mit den stärksten Peaks auf. Dies hatte zur Folge, dass der im Vergleich zum TiO_2 -Peak deutlich schwächere CaCO_3 -Peak durch das Kern-Spektrum der ASS-Kerne zu stark überlagert wurde. Nach Abzug der Kernspektren von den inline-gemessenen Spektren der ASS-Kerne wurde das erhaltene Differenzspektrum vor allem durch Rauschen dominiert. Aufgrund dessen konnten keine anwendbaren Modelle für die Vorhersage der Auftragsmasse auf Diclofenac- und Placebo-Kerne gebildet werden. Für die Vorhersage des Massenauftrages der ASS-Kerne mittels Modell A3.1 führte die Wahl von vier Faktoren zu einem RMSEC von 1,08 %. Dabei wurde die Anzahl der Faktoren anhand der Vorhersagefähigkeit des Testdatensatzes durch das Modell festgelegt. Bei dieser vergleichsweise hohen Faktorenanzahl, wurde ein hohes R^2 und ein kleiner Kalibrierfehler erwartet. Aufgrund des RMSECs von 1,08 % trotz der Einbeziehung von vier Faktoren und der zuvor beschriebenen Probleme bei der Modellbildung ist dieses Modell kritisch zu betrachten. Die vielversprechendsten Modelle wurden anhand der Placebo-Datensätze erhalten. Aufgrund der geringen Eigenintensität der Kerne war das Wachstum des CaCO_3 -Peaks gut sichtbar. Alle drei Modelle (P3.1, P3.2, P3.3) zeigten ein Bestimmtheitsmaß $> 0,999$, der Kalibrierfehler lag zwischen 0,06 und 0,91 %. Dabei kam der sehr niedrige Wert von 0,06 % durch die hier ausgewählte Anzahl von vier Faktoren zustande. Auch die

Modellbildung mittels der normalisierten Differenzspektren der Diclofenac-Kerne war schwierig. Das geringe Intensitätswachstum des CaCO_3 -Peaks über die Prozesszeit in Kombination mit der Eigenintensität der Diclofenac-Kerne führte zu einem höheren Rauschen in den erhaltenen normalisierten Spektren im Vergleich zu den Spektren der Placebo-Kerne. Das Wachstum des CaCO_3 -Peaks war jedoch trotzdem noch sichtbar und so konnten Modelle erstellt werden. Das Rauschen spiegelte sich in den hohen Kalibrierfehlern wieder. Das Modell, welches zur Vorhersage des Massenauftrages auf die Diclofenac-Kerne selber optimiert wurde (D3.2), zeigte ein hohes Bestimmtheitsmaß von 0,9992. Die Modelle, welche für die Vorhersage der Masse auf die zwei anderen Kerne entwickelt wurden, zeigten etwas geringere R^2 -Werte, diese lagen jedoch ebenfalls $> 0,99$. Für die Vorhersage der aufgetragenen Masse sowohl auf die ASS- als auch auf die Diclofenac-Kerne war in der Regel eine höhere Anzahl von Faktoren notwendig. Allerdings konnte mittels der Placebo-Spektren ein Modell für die Vorhersage der aufgetragenen Masse auf ASS-Kerne mit nur zwei Faktoren gebildet werden (P3.1). Bei der Vorhersage der Auftragsmasse auf die Placebo-Kerne waren jeweils drei Faktoren ausreichend.

3.4.6.2 Vorhersage

Wie Tabelle 16 zeigt, führte die schwierigere Modellbildung zu vergleichsweise hohen Vorhersagefehlern. So konnte der Massenauftrag auf die ASS-Kerne mit einem minimalen Fehler von 2,65 % durch das Placebo-Modell vorhergesagt werden (Modell P3.1). Die Vorhersagen der Auftragsmasse auf ASS-Kerne mittels der ASS- und Diclofenac-Modelle (Modelle A3.1 und D3.1) führten zu noch höheren Vorhersagefehlern von 3,86 und 4,13 %. Die hohen Fehler spiegeln sich auch in der Auftragung der vorhergesagten gegen die wahre aufgetragene Masse auf ASS-Kerne wieder (Abbildung 32). Durch die Überdeckung des CaCO_3 -Peaks durch die ASS-Kern-Peaks kommt es hier zu hohen Schwankungen und Fehleinschätzungen in den Vorhersagen aller Modelle. So führten alle erstellten Modelle zu Vorhersagefehlern außerhalb eines akzeptablen Bereiches.

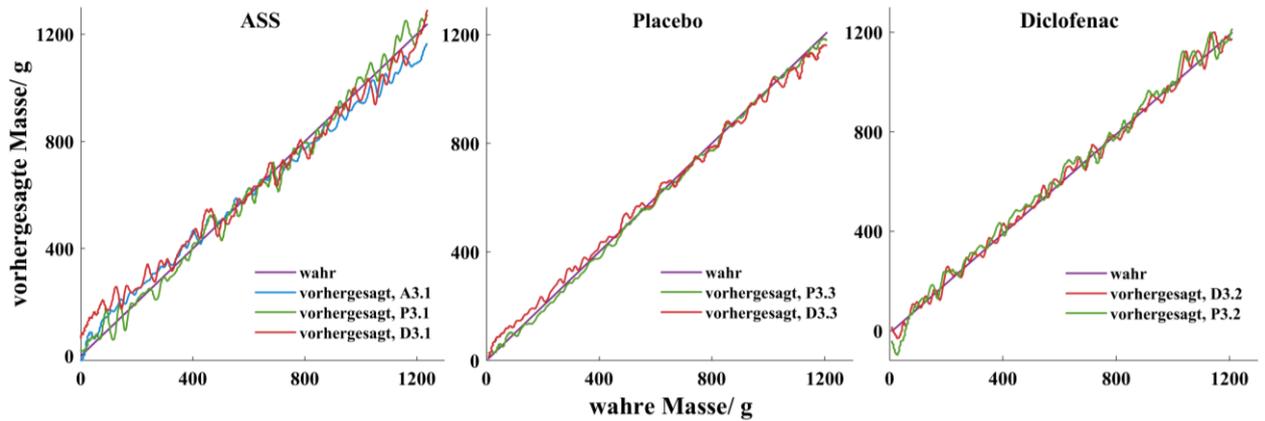


Abbildung 32: Vorhergesagte Massen gegen wahre Massen während der Beschichtungsprozesse der ASS-, Placebo- und Diclofenac-Kerne, Überzug: APP117, Versuchsreihen D1, D2, und D3.

Wie in 3.4.6.1 beschrieben, war das Wachstum des CaCO_3 -Peaks in den Placebo-Spektren gut sichtbar. So konnte der Massenauftrag auf die Placebo-Kerne mittels Modell P3.3, welches auch auf den Placebo-Spektren beruhte, präzise mit einem Fehler von 1,16 % vorhergesagt werden. Die Vorhersage des Auftrages auf Diclofenac-Kerne mit dem entsprechenden Placebo-Modell (P3.2) führte zu einem deutlich höheren RMSEP von 2,71 %. Bei der Verwendung der Diclofenac-Spektren für die Modellbildung wurde für die Vorhersage des Massenauftrages auf Diclofenac-Kerne ein RMSEP von 2,14 % und auf Placebo-Kerne von 2,21 % erreicht. Es war nicht möglich, den Auftrag auf ASS-Kerne mit einem akzeptablen Fehler vorherzusagen. Die Placebo-Modelle waren zwar in der Lage, den Auftrag auf Placebo-Kerne genau vorherzusagen, die Vorhersagefehler für die anderen Kerne lagen jedoch außerhalb eines akzeptablen Bereiches. Mittels der Diclofenac-Modelle ließ sich der Auftrag auf Placebo- und Diclofenac-Kerne mit ausreichend kleinen Fehlern vorhersagen.

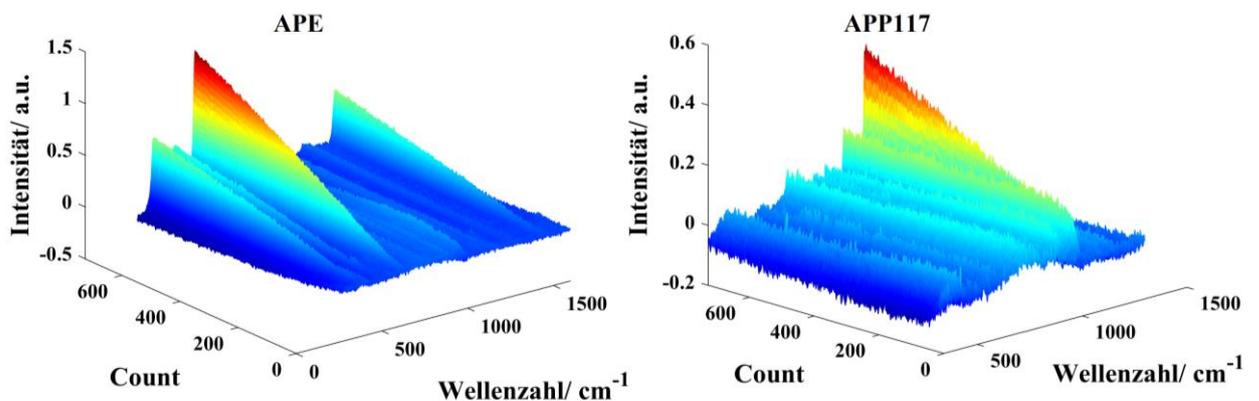


Abbildung 33: Differenzspektren während des Beschichtungsprozesses der Placebo-Kerne mit APE und APP117.

Abbildung 33 zeigt die vorbereiteten, aber nicht normalisierten Differenzspektren während des Auftrages von APE und APP117 auf die Placebo-Kerne. Das TiO₂-haltige APE zeigt hier ein deutlich gleichmäßigeres Anwachsen der Peaks und außerdem ein gutes Signal-Rausch-Verhältnis. Bei APP117 ist zwar auch ein Wachstum des dominantesten Peaks bei einer Wellenzahl von 1086 cm⁻¹ zu beobachten, hier sind aber höhere Schwankungen des Peaks zu höheren und niedrigeren Intensitäten zu beobachten. Außerdem zeigte der höchste TiO₂-Peak ein Wachstum von -0,01 a.u. auf 1,24 a.u., was einer Differenz von 1,25 a.u. entspricht. Im Vergleich dazu fand das Wachstum des CaCO₃-Peaks nur über eine Differenz von 0,46 a.u. statt. Anhand dieses Beispiels wird deutlich, dass geringere Intensitäten des aufgetragenen Überzugs gerade bei vorheriger Differenzspektrenbildung eine höhere Herausforderung für die Modellbildung darstellen, wodurch die vergleichsweise höheren Vorhersagefehler des Massenauftrages von APP117 erklärt werden können.

3.4.7 Zusammenfassung

Die aufgetragenen Massen eines TiO₂-haltigen Überzugs auf drei verschiedene Kerne können mit Modellen vorhergesagt werden, welche nur auf den normalisierten Differenzspektren einer Kernart beruhen. Die einzige Ausnahme war die Vorhersage des Massenauftrages auf ASS-Kerne mittels des Diclofenac-Modells. Hier konnte kein Modell mit ausreichender Vorhersagefähigkeit gebildet werden. Hinsichtlich der zwei verglichenen Normalisierungsmethoden max und max₃ konnte keine eindeutige Überlegenheit einer der beiden Methoden festgestellt werden. Für die Raman-aktivsten ASS-Kerne führte die Normalisierung der Differenzspektren durch Division durch den Mittelwert der SNV-Maxima aller drei TiO₂-Peaks zu den besten PLSR-Modellen (max₃). Für die weniger bzw. kaum Raman-aktiven Diclofenac- und Placebo-Kerne war die Normalisierung durch Division durch das absolute SNV-Maximum vorteilhafter (max). Es wurde jedoch auch gezeigt, dass beide Normalisierungsmethoden keine für wirkliche Echtzeit-Vorhersagen ausreichende Robustheit aufweisen. Es wird demnach eine robustere Normalisierungsmethode benötigt, welche die Normalisierung jedes Spektrums unmittelbar nach dessen Aufnahme erlaubt.

Auch wurde gezeigt, dass die Verwendung eines schwächeren Raman-Markers sowohl die Modellierung als auch die Vorhersage erschwert. Die Modelle, welche für die Vorhersage der aufgetragenen Masse der CaCO₃-haltigen Überzüge gebildet wurden, zeigten deutlich höhere Kalibrier- und Vorhersagefehler. Besonders problematisch war die

Modellbildung und Vorhersage mittels der inline gemessenen Spektren der ASS-Kerne. Hier wurde die Raman-Information des Überzugs zum großen Teil aufgrund der starken Kernintensität überdeckt. So stellt die Kombination eines stark Raman-aktiven Kerns mit einem nur schwach Raman-aktiven Überzug eine Einschränkung für die Anwendbarkeit der mittels normalisierter Differenzspektren gebildeten Modelle dar.

3.5 TiO₂-freie Überzugsformulierungen

3.5.1 Einleitung

TiO₂ ist als Weißpigment in Überzugsformulierungen weit verbreitet. Auch in der vorliegenden Arbeit spielt es eine große Rolle, wobei es hier vor allem als Raman-Marker bei der Prozessüberwachung mittels Raman-Spektroskopie dient. Aufgrund der in Abschnitt 1.6.2 beschriebenen aktuellen Kritik an dem Pigment, kann die zukünftige Verwendung von TiO₂ in Überzugsformulierungen nicht mehr als selbstverständlich angesehen werden. Ziel dieser Versuchsreihe war es daher, alternative weiße Überzugsformulierungen hinsichtlich verschiedener Eigenschaften mit einem TiO₂-haltigen Überzug zu vergleichen (Überzugsformulierungen: Abschnitt 6.2.1 Tabelle 21, Prozessparameter: 6.3.3 Tabelle 26). Dabei wurden die Deckkraft (Abschnitt 6.4.8), die Zerfallszeit (Abschnitt 6.4.10.2) und der Lichtschutz eines photoreaktiven Arzneistoffs (Abschnitt 6.4.9) des jeweiligen Überzugs bestimmt. Auch wurden die Überzüge hinsichtlich ihrer Raman-Aktivität verglichen und untersucht, ob diese während des Beschichtungsprozesses ausreichende Veränderungen in den Spektren erzeugen. Aus den Spektren wurden PLSR-Modelle erstellt um zu prüfen, ob die aufgetragene Masse der alternativen Formulierungen mittels Raman-Spektroskopie mit hinreichend kleinen Fehlern vorhergesagt werden kann.

Neben dem TiO₂-haltigen Überzug wurde ein ZnO-haltiger Überzug verwendet. Außerdem wurden mit AquaPolish P white 014.117 (APP117) und AquaPolish P white 014.123 (APP123) zwei Fertigmischungen verwendet, welche vom Hersteller als alternative TiO₂-freie Mischungen angeboten werden. Die Tabletten wurden mit einem Ziel-Massenzuwachs von 7 % überzogen, da für die TiO₂-freien Alternativen ein Massenauftrag zwischen 5 und 7 % vom Hersteller empfohlen wird. Für TiO₂-haltige, unverändert freisetzende Überzüge ist in der Regel ein Massenzuwachs zwischen 3 und 4 % ausreichend. Um das Deckvermögen der vier verschiedenen Überzüge zu untersuchen, wurden diese auf dunkelrote Kerne aufgetragen. Während der Beschichtungsprozesse

wurden Proben gezogen um die Deckkraft bei verschiedenen Massenaufträgen bildanalytisch zu untersuchen. Die roten Kerne wurden aus Placebo-Kernen durch das Auftragen eines roten Überzugs hergestellt. Da ein zweiter Film den Zerfall zusätzlich beeinflussen würde, wurden zusätzlich ASS-Kerne mit dem gleichen Massenauftrag überzogen. Diese wurden hinsichtlich ihrer Zerfallszeit untersucht. Um die Anwendbarkeit der Raman-Spektroskopie auf die alternativen weißen Überzüge ohne TiO₂-Zusatz zu überprüfen, wurden außerdem für jeweils eine Kalibrier- und eine Test-Charge Placebo-Kerne überzogen und die Spektren mittels PLSR-Analyse ausgewertet.

3.5.2 Deckvermögen

3.5.2.1 Optische Betrachtung

Ein Massenauftrag von 7 % entsprach je nach Überzugszubereitung verschiedenen Schichtdicken. So wurde mit dem TiO₂-haltigen Überzug eine maximale Schichtdicke von etwa 90 µm, mit dem ZnO-haltigen Überzug von etwa 86 µm, mit APP117 von 77 µm und mit APP123 von 86 µm erhalten. Dabei lag der Pigmentanteil im TiO₂- und ZnO-haltigen Überzug bei 20 %. Da es sich bei APP117 und APP123 um Fertigmischungen handelt, ist der Pigmentanteil hier nicht bekannt. Bei der optischen Betrachtung der beschichteten Tabletten mit verschiedenen Massenaufträgen und am Ende der Prozesse sind zwischen den vier Überzügen deutliche Unterschiede zu erkennen. Abbildung 34 zeigt ein Bild der überzogenen Tabletten bei verschiedenen Massenaufträgen. Auffällig ist die hohe Deckkraft des TiO₂-haltigen Überzüge bei geringen Massenaufträgen. So erscheinen die Tabletten schon bei einem Massenauftrag von 3 % nahezu weiß, bei weiteren Massenaufträgen werden nur noch leichte Veränderungen erzielt. Dies erklärt auch die Tatsache, dass TiO₂-haltige Überzüge in der Regel mit einem Ziel-Massenauftrag von 3 bis 4 % beschichtet werden (nicht-funktionelle Überzüge). Eine vergleichbare optische Deckkraft wird nur mit APP117 bei Massenaufträgen über 5 % erreicht. Bei allen Massenaufträgen zeigte APP117 die zweitstärkste Deckkraft, trotz der etwas geringeren Schichtdicke des Überzuges.



Abbildung 34: Rote Tabletten mit verschiedenen Massenaufträgen der vier weißen Überzüge.
Versuchsreihe G

Die optisch erkennbaren Unterschiede zwischen dem ZnO-haltigen Überzug und APP123 waren nur sehr gering, dabei lag die Deckkraft des ZnO-haltigen Überzugs leicht unter der Deckkraft des APP123. Beide zeigten bei Massenaufträgen $< 7\%$ keine ausreichende Deckkraft um die rote Farbe der Kerne vollständig zu überdecken. Auch bei 7% ist noch ein roter Schimmer zu sehen. Da die Unterschiede am jeweiligen Endpunkt in Abbildung 34 nicht ausreichend erkennbar ist, zeigt Abbildung 35 die jeweiligen Tabletten vor weißem Hintergrund.



Abbildung 35: Rote Tabletten, beschichtet mit vier verschiedenen weißen Überzügen bei einem Massenauftrag von 7% .

Auch aus dieser Abbildung geht hervor, dass der TiO_2 -haltige Überzug die weißesten Tabletten erzeugte und die rote Farbe am besten überdeckte. APP117 zeigte ebenfalls eine

gute Deckkraft. APP 123 und der ZnO-haltige Überzug konnten das Rot nicht völlig abdecken. Außerdem zeigte das APP123 keine gute Haftung an den Rändern der Tabletten. Dieses Problem zeigten die Tabletten zu allen Probenzeitpunkten, Abbildung 36 zeigt eine mit APP123 überzogene Tablette bei einem Massenauftrag von 4 % in Nahansicht, die rote Farbe wurde am Rand der Tablette nicht ausreichend überdeckt.



Abbildung 36: Rote Tablette mit einem Massenauftrag von 4 % APP123.

Weiterhin fielen Unterschiede im Glanz der Tabletten bei der optischen Betrachtung auf. So erzeugte der TiO₂-haltige Überzug einen leichten Glanz auf den überzogenen Tabletten. Auch der ZnO-haltige Überzug zeigte einen leichten Glanz, wohingegen beide AquaPolish® Überzüge matte Tabletten erzeugten. Ob dies ausschließlich auf die verwendeten Pigmente zurückgeführt ist, kann jedoch nicht abschließend bewertet werden, da die Überzugsformulierungen verschiedene Polymere enthielten.

3.5.2.2 Scan-Ergebnisse

Da es sich bei den in Abschnitt 3.5.2.2 gezeigten Ergebnissen nur um optische Beobachtungen handelt wurden Versuche mit einem handelsüblichen Scanner durchgeführt um diese Beobachtungen um quantifizierbare Ergebnisse zu ergänzen. Mit dem Scanner wurden von den während der Beschichtungsprozesse gezogenen Proben und den Tabletten am Ende des Prozesses Bilder aufgenommen (Abschnitt 6.4.8). Pro Zeitpunkt wurden etwa 50 Tabletten gescannt und durch Bildanalyse hinsichtlich verschiedener Farbwerte untersucht. Aus den erhaltenen Bildern wurden sowohl die Werte des Lab- als auch des HSV-Farbraumes bestimmt. Für die Auswertung wurden der V-, der S-, und der L-Wert betrachtet. Außerdem wurde der Farbabstand zu weiß (Delta E) berechnet. Die Bildanalyse

erfasste nur eine kreisrunde Fläche auf der Tablettenkalotte, demnach wurden Phänomene wie die schlechte Abdeckung am Tablettenrand durch APP123 nicht erfasst. Die Ergebnisse sind in Abbildung 37 gezeigt. Da der S-Wert die Sättigung beschreibt, war zu erwarten, dass der Wert während des Beschichtungsprozesses und mit Zunahme der aufgetragenen Masse abnimmt. Wie in Abbildung 37 zu sehen, war dies während der Sprühvorgänge aller vier Überzüge der Fall. Dabei wurde der S-Wert durch den TiO₂-haltigen Überzug bereits bei einem Massenauftrag von einem Prozent auf einen Wert von unter 0,1 gesenkt. Im Vergleich dazu wurde mit APP117 ein Wert von 0,23, mit APP123 von 0,27 und mit dem ZnO-haltigen Überzug von nur 0,31 erzielt. Der Startwert der Sättigung der nicht überzogenen Kerne lag etwa bei 0,48. Mit dem TiO₂-haltigen Überzug wurde bei einem Massenauftrag von 3 % ein annäherndes Plateau bei einer Sättigung von 0,035 erreicht, danach war nur noch eine sehr leichte Abnahme der Sättigung zu beobachten. Auch der Unterschied in der Sättigung zwischen einem Massenauftrag von 2 und 3 % war nur sehr klein (0,043 und 0,035). Bei einem Massenauftrag von 7 %, also am Ende des Beschichtungsprozesses, wurde eine Sättigung von 0,031 mit diesem Überzug erreicht. Diese Ergebnisse stimmen mit den optischen Beobachtungen überein, bei welchen der TiO₂-haltige Überzug schon bei geringen Massenaufträgen eine hohe Deckkraft zeigte. Die farblichen Veränderungen bei Massenaufträgen > 3 % waren mit dem Auge nur noch schwer zu erfassen und spiegeln das annähernde Erreichen eines Plateaus in den S-Werten wieder. Auch durch Überziehen der Kerne mit APP117 wurde die Sättigung auf 0,03 am Ende des Prozesses (bei einem Massenauftrag von 7 %) gesenkt. Allerdings senkte dieser Überzug die Sättigung bei geringeren Massenaufträgen unter 4 % deutlich weniger. Ab einem Massenauftrag von 5 % war nahezu kein Unterschied mehr in der Sättigung der Kerne, welche mit dem TiO₂-haltigen Überzug und APP117 überzogen wurden, zu erkennen. Der ZnO-haltige Überzug und APP123 führten zu einer geringeren Abnahme der Sättigung. Bei einem Massenauftrag von 7 % zeigten beide noch eine Sättigung von etwa 0,06. Dieser Wert wurde bereits bei einem Massenauftrag von 2 % mit dem TiO₂-haltigen Überzug und von 4 % mit APP117 unterschritten.

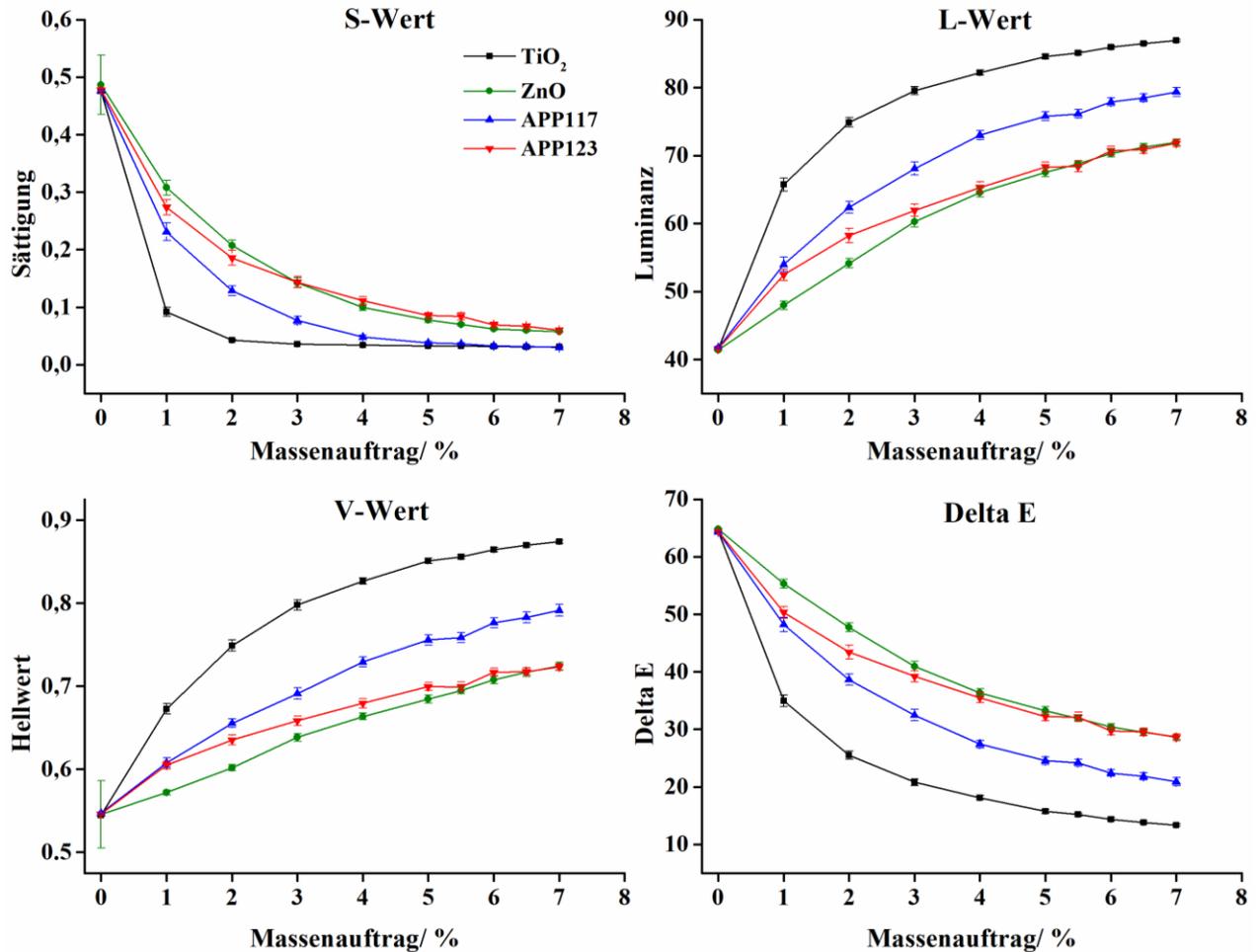


Abbildung 37: S- und V-Werte aus dem HSV-Farbraum, L-Werte aus dem Lab-Farbraum und Delta E Farbabstand der Kerne bei unterschiedlichen Massenaufträgen der vier verschiedenen Überzüge. ($\bar{x} \pm KI$ (95 %))

Der V-Wert, oder auch Hellwert genannt, beschreibt die Helligkeit im HSV-Farbraum. Demnach ist zu erwarten, dass der V-Wert während des Beschichtens von farbigen Kernen mit weißen Überzugszubereitungen zunimmt. Eine solche Zunahme war während der Beschichtungsprozesse aller vier Kerne zu verzeichnen (Abbildung 37, unten links). Allerdings hob sich auch hier der TiO₂-haltige Überzug deutlich ab, der Hellwert lag bei allen untersuchten Massenaufträgen deutlich über den Hellwerten der anderen Überzüge. Am Ende des Prozesses erreichte er einen Wert von 0,87. APP117 zeigte unter den TiO₂-freien Alternativen die höchsten Hellwerte. Bei einem Massenauftrag von 7 % wurde mit APP117 ein Hellwert von 0,79 erreicht. Während des Überziehens der Kerne mit dem ZnO-haltigen Überzug nahm der Hellwert am langsamsten zu. Auch wenn APP123 zunächst noch zu einer schnelleren Zunahme des V-Wertes führte, so wurde mit diesen beiden Überzügen ein maximaler V-Wert von 0,72 erreicht. Diese Ergebnisse stimmen ebenfalls mit den optischen Beobachtungen überein. Hier erschien der TiO₂-haltige Überzug am

weißesten, gefolgt von APP117. Die anderen beiden Überzüge wiesen auch bei höheren Massenaufträgen keine ausreichende Deckung auf. Der L-Wert gibt die Lumineszenz an und ist ein Maß für die „Weißheit“ im Lab-Farbraum. Wie zu erwarten verliefen die Kurven sehr ähnlich zu den Kurven des V-Wertes. Die Beobachtungen, die anhand des V-Wertes gemacht wurden, waren mit denen anhand der L-Werte vergleichbar. Auch bei der Betrachtung des Delta E-Wertes war der TiO₂-haltige Überzug sowohl der effizienteste als auch der effektivste Überzug hinsichtlich der Deckkraft. Hier wurde der Farbabstand zu reinem Weiß mit einem L-Wert von 100 berechnet. Bei einem Massenauftrag von 7 % lag der Delta E-Wert des TiO₂-haltigen Überzugs bei 13,4. Dies ist zwar der geringste Farbunterschied zu Weiß, der erreicht werden konnte, jedoch werden Farbunterschiede > 6 noch deutlich vom Menschen wahrgenommen. Dies bestätigte sich bei optischer Betrachtung. Allerdings ist dieser Unterschied nur bei Betrachtung der Tabletten vor einem reinweißen Hintergrund zu erfassen. In einer Studie von Rowe wurde die Opazität verschiedener weißer Überzüge mittels eines Kolorimeters untersucht. Die Pigmente CaCO₃, Calciumsulfat, Talk und TiO₂ wurden verglichen [134]. Der Pigmentgehalt betrug dabei 16 % (w/w) der Trockenmasse des Überzugs. Als Maß für die Opazität wurde das Kontrastverhältnis zwischen Messungen vor einem schwarzen und einem weißen Hintergrund herangezogen. Ohne Pigment lag es bei 33,3 %, mit TiO₂ als Pigment bei 91,6 %, mit CaCO₃ bei 46,7 % und mit Talk bei 46,4 %. Auch in dieser Studie zeigte TiO₂ als Weißpigment demnach eine deutlich höhere Deckkraft als die zum Vergleich herangezogenen Pigmente. Die Beobachtungen von Rowe stimmen also mit den Ergebnissen der hier gezeigten Studie überein.

3.5.3 Partikelgröße der Pigmente

Die Opazität von Weißpigmenten beruht zu einem großen Teil auf ihrem Vermögen, einfallendes Licht zu streuen. Dabei hängt die Streuung neben den Eigenschaften des einfallenden Lichtes von den optischen Eigenschaften des Partikels und von dessen Partikelgröße, Form, Oberflächenbeschaffenheit, räumlicher Ausdehnung, Anordnung der Partikel etc. ab [135]. Bis zu einem bestimmten Punkt können die Lichtstreuung und damit die Opazität eines Partikels durch Verringerung der Partikelgröße erhöht werden. Unter einer bestimmten Partikelgröße nimmt die Effizienz der Lichtstreuung jedoch wieder ab, so zeigen beispielsweise TiO₂-Partikel für Partikelgrößen < 0,1 µm eine Abnahme der Lichtstreuung und somit der resultierenden Opazität [136]. Da das menschliche Auge die höchste Empfindlichkeit gegenüber gelbgrünem Licht zeigt (Wellenlänge um 0,55 µm),

beträgt der optimale Durchmesser handelsüblicher Weißpigmente durchschnittlich 0,2-0,3 μm [137]. Die Partikelgrößen der Pigmente der vier verwendeten weißen Überzüge wurden durch Laserdiffraktometrie mittels Nassdispergierung in Wasser ermittelt (Abschnitt 6.4.3). Dabei wurden die Reinstoffe von TiO_2 in der Anatas-Modifikation und ZnO vermessen.

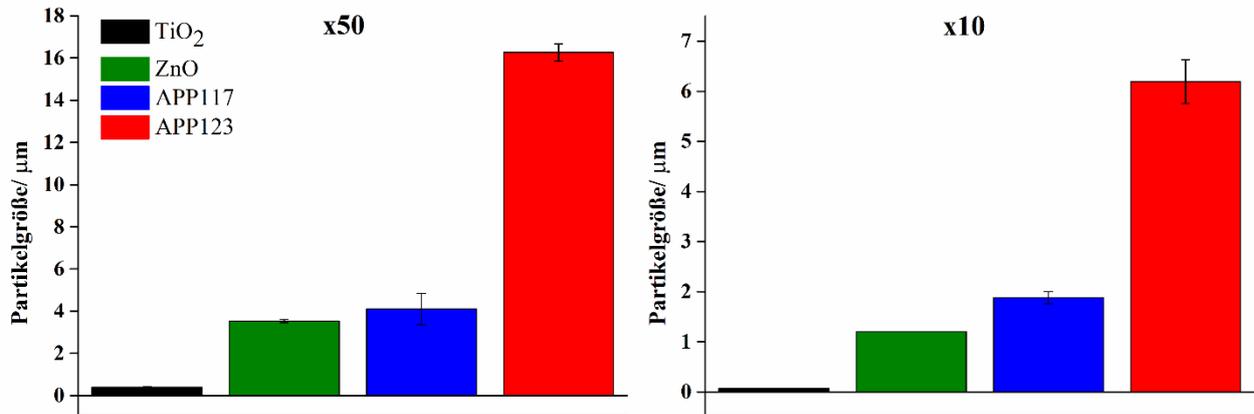


Abbildung 38: x50 und x10-Werte der Partikelgröße von TiO_2 , ZnO und dem unlöslichen Feststoffanteil der Überzüge APP117 und APP123. ($\bar{x} \pm s$)

Da es sich bei APP117 und APP123 um Fertigmischungen handelt, konnten hier nicht die einzelnen Pigmente isoliert vermessen werden, sodass die gesamte Mischung der Überzugszubereitung vermessen wurde. Aufgrund der Dispergierung in Wasser wurden hier nur die unlöslichen Anteile der Überzüge erfasst. Abbildung 38 zeigt die x10 und x50-Werte der Partikelgrößenverteilung der zwei Pigmente und des unlöslichen Feststoffanteils der zwei APP-Überzüge. Mit einem x50-Wert von 0,403 μm und einem x10-Wert von etwa 7 nm zeigte TiO_2 die geringste Partikelgröße. Hier lag der x50-Wert auch am nächsten an einer als optimal beschriebenen Partikelgröße von 0,2-0,3 μm . Die in Abschnitt 3.5.2 festgestellte hohe Deckkraft des TiO_2 -haltigen Überzugs kann demnach nicht nur durch den hohen Brechungsindex und den doppelbrechenden Charakter des TiO_2 erklärt werden, sondern auch durch die geringe Partikelgröße. Alle anderen verwendeten Pigmente wiesen deutlich höhere Partikelgrößen auf. ZnO und APP117 zeigen vergleichbare x10 und x50-Werte, wobei das reine ZnO mit einem x50-Wert von 3,5 μm und einem x10-Wert von 1,2 μm etwas kleinere Partikel aufwies als APP117 (x50: 4,1 μm , x10: 1,9 μm). Trotz der kleinen Partikelgröße und einem recht hohen Brechungsindex von 2,0 [104] zeigte der ZnO -haltige Überzug eine unzureichende Deckkraft. Dies kann durch die breite Energiebandlücke von ZnO bei $E_g \approx 3,3 \text{ eV}$ [138] erklärt werden. Sie bedingt eine erhöhte Lichttransmission bei Wellenlängen im sichtbaren Bereich (über 400 nm) [139]. Da die

Opazität den Kehrwert der Transmission darstellt, hat dies eine Verringerung der Opazität zu Folge. APP117 zeigte im Vergleich zu APP123 eine deutlich höhere Deckkraft. Dies deckt sich mit dem Ergebnis der Partikelgrößenmessung. APP123 wies mit einem x50-Wert von 16,3 μm und einem x10-Wert von 6,2 μm mit Abstand die größten Partikel auf. APP117 enthält als unlösliche Bestandteile CaCO_3 mit einem Brechungsindex von 1,66 [104] und Dicalciumphosphat mit einem Brechungsindex von 1,55 [104]. Die Brechungsindices der unlöslichen Bestandteile von APP123 liegen mit 1,54 für Magnesiumcarbonat [104], 1,46 für mikrokristalline Cellulose [140] nur leicht unter diesen Werten. Außerdem war auch hier Dicalciumphosphat enthalten. Die höhere Partikelgröße kann demnach als einer der Gründe für die schlechtere Deckkraft von APP123 angesehen werden. Die quantitative Zusammensetzung von APP123 und APP117 ist nicht bekannt, sodass genauere Schlüsse nicht möglich sind.

Durch die allgemein bekannte Abhängigkeit der Opazität von der Partikelgröße konnten die gezeigten Daten nur teilweise erklärt werden. Dabei müssen neben der Partikelgröße noch weitere Faktoren Brechungsindex, Oberflächenbeschaffenheit, Abstand der Partikel und Besonderheiten wie die beschriebene Bandlücke des ZnO beachtet werden. Außerdem ist zu beachten, dass der Pigmentanteil in den untersuchten Überzügen nicht immer gleich gehalten werden konnte. Vor allem die hohe Deckkraft von TiO_2 und die geringe Deckkraft von APP123 sind jedoch unter anderem auch durch die gezeigten großen Unterschiede in der Partikelgröße erklärbar.

3.5.4 Vergleich der Zerfallszeit

Um den Einfluss der aufgetragenen Überzüge auf die Zerfallszeit der Tabletten zu ermitteln, wurden ASS-Kerne mit den vier weißen Überzügen beschichtet. Die Zerfallszeit wurde anhand der Proben bei einem Massenauftrag von 3, 5 und 7 % nach den Vorgaben des Europäischen Arzneibuchs bestimmt (Abschnitt 6.4.10.2). Dabei zeigten die nicht überzogenen ASS-Kerne eine Zerfallszeit von 37 ± 3 s. Abbildung 39 zeigt die Ergebnisse der Prüfung auf Zerfallszeit. Bei einem Massenauftrag von 3 % lag die Zerfallszeit der überzogenen Tabletten zwischen 69 und 104 s. Dabei zerfielen die Tabletten, welche mit dem ZnO -haltigen Überzug beschichtet waren, am schnellsten und die Tabletten, welche mit APP123 überzogen waren am langsamsten. Insgesamt sind hier aber nur kleine Unterschiede zu sehen, die aufgrund der optischen Bestimmung des Endpunktes und den teilweise hohen Standardabweichungen kritisch zu betrachten sind. Bei einem Massenauftrag von 5 % nimmt die Zerfallszeit aller Tabletten nur wenig zu. Dabei lag der

Mittelwert des Zerfalls für alle Überzüge bei < 122 s. Bei einem Massenauftrag von 7 % waren etwas größere Unterschiede zwischen den vier Überzügen festzustellen. So zeigte der ZnO-haltige Überzug auch hier kaum einen Anstieg der Zerfallszeit. Diese Tabletten zerfielen bei einem Massenauftrag von 3 % bei 69 s, bei 5 % bei 79 s und bei 7 % bei 88 s. Somit zeigte der Zerfall des ZnO-haltigen Überzugs die geringste Abhängigkeit von dem erreichten Massenauftrag.

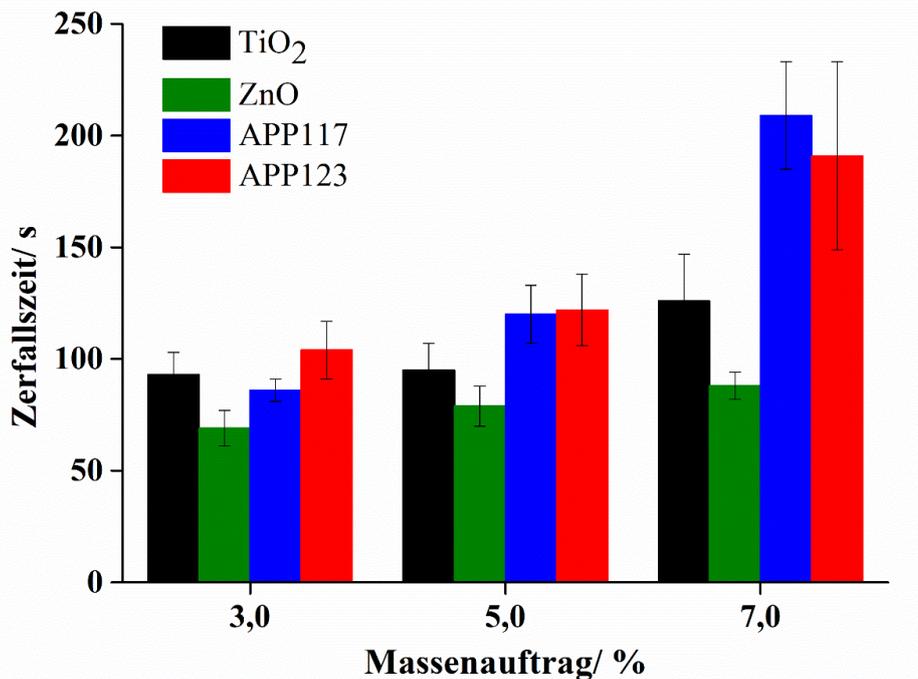


Abbildung 39: Zerfallszeit der ASS-Kerne mit einem Massenauftrag von 3, 5 und 7 % der vier Überzüge. $n=6$, $\bar{x} \pm s$

Die Zerfallszeit der mit dem TiO₂-haltigen Überzug beschichteten Kerne lag bei einem Massenauftrag von 7 % im Mittel bei 126 s. Dies war insofern überraschend, da die Zerfallszeit zwischen einem Massenauftrag von 3 % und 5 % nur um 2 s im Mittel zunahm, was unter Anbetracht der beobachteten Streuung keinen Unterschied darstellt. Die höchsten Zerfallszeiten zeigten die mit APP117 und APP123 überzogenen Tabletten. Dabei war kein Unterschied zwischen beiden Überzügen festzustellen. Alle überzogenen Tabletten zerfielen auch bei einem Massenauftrag von 7 % in unter 4 min (Maximum 209 s). Das Arzneibuch fordert für überzogene Tabletten einen Zerfall innerhalb von 30 min. Zwar kam es gerade bei den beiden Fertigmischungen zu einer Erhöhung der Zerfallszeit durch den höheren geforderten Massenauftrag von 5 – 7 %, diese Erhöhung zeigte jedoch keine praktisch relevante Auswirkung auf den Zerfall.

3.5.5 Vergleich des erzielten Lichtschutzes

Viele Wirkstoffe zeigen durch ihre Photoreaktivität eine Empfindlichkeit gegenüber Licht [141]. Das Europäische Arzneibuch fordert Lichtschutz für über 250 Arzneistoffe [142]. Die Prüfung der Lichtstabilität neuer Wirkstoffe und Arzneiformen wurde schon in einer Richtlinie von 1993 von der FDA gefordert [143]. Die photochemische Reaktion des Wirkstoffes kann dabei durch UV- oder sichtbares Licht hervorgerufen werden. Diese Empfindlichkeit gegenüber Licht stellt eine Herausforderung sowohl für die Formulierungsentwicklung als auch für den Herstellungsprozess der Arzneimittel dar. Handelt es sich um eine Tablette, kann der Lichtschutz durch einen lichtdichten Überzug sichergestellt werden. Wird ein solcher Überzug nicht aufgetragen, so wird der Lichtschutz nur durch die Verpackung gewährleistet. Hier kann vor allem während der Handhabung der Arzneiform durch den Patienten kein dauerhafter Lichtschutz garantiert werden. Der Lichtschutz durch die vier verschiedenen in der vorliegenden Arbeit verwendeten Überzüge sollte anhand des Modell-Arzneistoffs Nifedipin untersucht werden (Abschnitt 6.4.9). Die Nifedipin-Tabletten wurden mit einem Massenauftrag von 7 % überzogen, dabei wurden aufgrund der begrenzten Anzahl der Nifedipin-Kerne jeweils 15 Nifedipin-Kerne zusammen mit den für die Deckkraft-Versuche verwendeten roten Kerne überzogen. Anschließend wurden die überzogenen Tabletten für 2 bzw. 4 Wochen unter Bestrahlung mit langewelligem UV-Licht (315-400 nm) gelagert. Nach 2 bzw. 4 Wochen wurden jeweils drei Tabletten jeder Überzugszubereitung entnommen. Die Gehaltsbestimmung erfolgte mittels HPLC-Analytik. Nach dem Europäischen Arzneibuch wird Nifedipin unter Lichteinwirkung vor allem in das Nitrophenylpyridin-Analogon (Verunreinigung A bzw. Abbauprodukt 1) und das Nitrosophenylpyridin-Analogon (Verunreinigung B bzw. Abbauprodukt 2) umgesetzt. Abbildung 40 zeigt die Ergebnisse der Gehaltsanalyse der Tabletten nach 2 und 4 Wochen im Lichtschrank. Die Gehalte von Abbauprodukt 1 und 2 sind als prozentuale Anteile des Nifedipin-Hauptpeaks angegeben. Nach dem Europäischen Arzneibuch darf jeweils nicht mehr als 0,1 % der Reinsubstanz Nifedipin zu Abbauprodukt 1 und Abbauprodukt 2 umgesetzt werden.

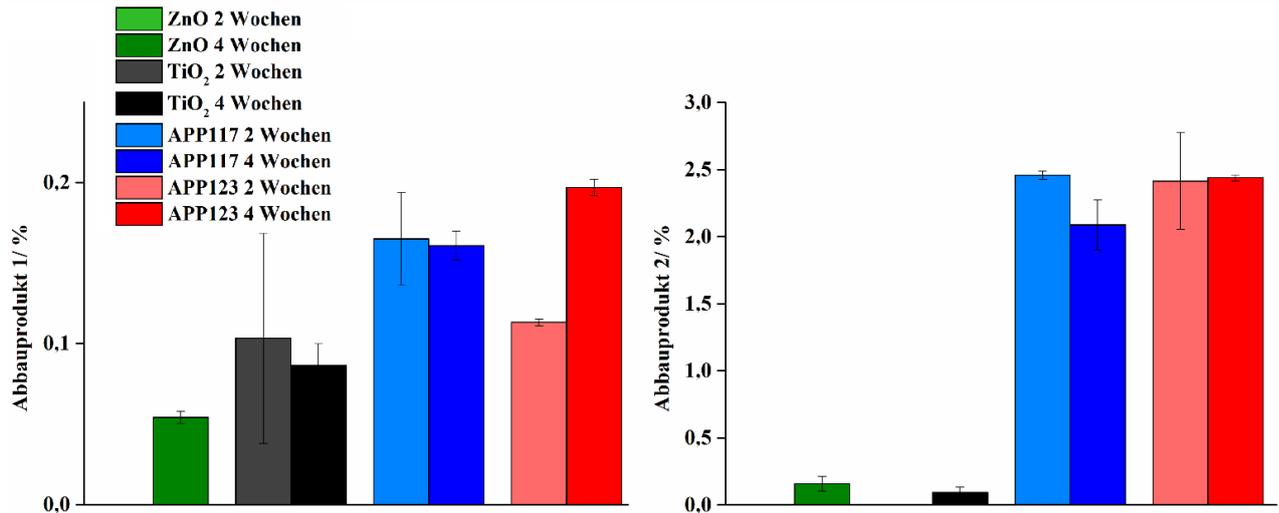


Abbildung 40: Prozentualer Anteil des 1. (links) und 2. (rechts) Abbauproduktes von Nifedipin, angegeben als prozentualer Anteil des Nifedipin-Hauptpeaks. $n=3$, $\bar{x} \pm s$

Es wurden außerdem Nifedipin-Tabletten ohne einen Überzug für 2 bzw. 4 Wochen im Lichtschrank gelagert. Hier wurden nach 2 Wochen 0,16 % des Nifedipins zu Abbauprodukt 1 umgewandelt und 3,33 % zu Abbauprodukt 2. Nach 4 Wochen wurden 0,24 % des Nifedipins zu Abbauprodukt 1 und 4,02 % zu Abbauprodukt 2 umgesetzt. Dunkel gelagerte Nifedipin-Kerne ohne Überzug zeigten nach 4 Wochen eine Umwandlung von 0,01 % zu Abbauprodukt 1 und keine Umwandlung zu Abbauprodukt 2. Bei Betrachtung des Gehaltes des ersten Abbauproduktes (Abbildung 40) fällt auf, dass nur der ZnO-haltige Überzug in der Lage war, die Umwandlung von Nifedipin zu Abbauprodukt 1 vollständig zu verhindern. Nach 2 Wochen wurde Abbauprodukt 1 in den mit dem ZnO-haltigen Überzug beschichteten Tabletten nicht nachgewiesen. Nach 4 Wochen zeigten diese Tabletten eine Umsetzung von etwa 0,05 % des Nifedipins in Abbauprodukt 1. Der TiO₂-haltige Überzug konnte die Umwandlung von Nifedipin in Abbauprodukt 1 nicht immer in einem solchen Maße verhindern, dass die Vorgaben des Europäischen Arzneibuchs eingehalten werden. Die hohe Standardabweichung nach 2 Wochen wurde allerdings durch eine einzelne Tablette verursacht. Eventuell lagen hier Defekte im Überzug vor. Die mit APP117 und APP123 überzogenen Tabletten überschritten sowohl nach 2 als auch nach 4 Wochen die vorgegebenen Grenzen, hier wurde im Vergleich zu den anderen beiden Überzügen mehr Nifedipin zu Abbauprodukt 1 umgewandelt, wobei dessen Gehalt der APP117 überzogenen Tabletten nach 2 Wochen auf gleichem Niveau lag wie bei den nicht überzogenen Tabletten. Während der ersten 2 Wochen wurde die Umwandlung von Nifedipin in das zweite Abbauprodukt sowohl vom TiO₂- als auch vom ZnO-haltigen Überzug vollständig verhindert. Nach 4 Wochen unter

Lichtbestrahlung wurden aber auch hier Werte nahe oder knapp über 0,1 % erreicht. Dies ist aber aufgrund der extremen Bedingungen als unkritisch für den praktischen Gebrauch anzusehen. APP117 und APP123 konnten den Wirkstoff nicht ausreichend vor der photoinduzierten Umsetzung schützen. Hier wurden über 2 % des Nifedipins zu Abbauprodukt 2 umgesetzt, demnach konnte hier die Umsetzung zum zweiten Abbauprodukt im Vergleich zu den nicht überzogenen Tabletten nur geringfügig vermindert werden. Dabei war kein Unterschied in den ermittelten Gehältern von Abbauprodukt 2 nach 2 und nach 4 Wochen festzustellen.

Der beste Lichtschutz wurde durch den ZnO-haltigen Überzug erzielt. Außerdem war dieser Überzug der einzige, der auch die Umsetzung von Nifedipin in Abbauprodukt 1 in ausreichendem Maße verhindern konnte. Dies kann durch die ausgeprägte photoprotektive Eigenschaft von ZnO erklärt werden, die besonders ausgeprägt im Wellenlängenbereich der UVA-Strahlung (320-400 nm) auftritt [144]. Dieser Wellenlängenbereich entspricht dem für die gezeigten Versuche verwendeten Wellenlängenbereich von 315-400 nm. Auch TiO₂ besitzt einen photoprotektiven Charakter, wobei dieser vor allem im Bereich der UVB-Strahlung zu beobachten ist (290-320 nm) [144]. TiO₂ und ZnO sind häufig in Sonnenschutzmitteln zu finden, wobei hier bereits ein höherer Schutz durch ZnO im Vergleich zu TiO₂ im Bereich der UV-Strahlung in der Literatur beschrieben wurde [145]. Der TiO₂-haltige Überzug konnte die Umsetzung von Nifedipin zu Abbauprodukt 2 verhindern, die Umsetzung zu Abbauprodukt 1 konnte jedoch nicht ausreichend unterbunden werden. APP177 und APP123 konnten das Nifedipin nicht ausreichend vor Licht schützen. Dabei war vor allem die Umsetzung zu Abbauprodukt 2 zu beobachten, wobei zwischen einer 2- und einer 4-wöchigen Lichtexposition kein Unterschied zu verzeichnen war.

Der Schutz durch einen TiO₂-haltigen Überzug wurde bereits in einer Studie von Béchard et al. untersucht, welche den Lichtschutz durch eine HPMC-basierte Beschichtung (TiO₂-Anteil: 29,5 % w/w) bei verschiedenen Massenaufträgen untersuchten [146]. Die überzogenen Kerne enthielten 12 % (m/m) Nifedipin. Sie wurden mit Massenaufträgen von 2, 4, 6, 10 und 15 % überzogen und anschließend in einem Lichtschrank mit weißem Fluoreszenzlicht bestrahlt (12 x 15 W). Ein klarer Überzug ohne den Zusatz eines Pigmentes zeigte keinen Lichtschutz, hier war kein Unterschied in der Umwandlung von Nifedipin gegenüber den nicht beschichteten Kernen zu beobachten. Nifedipin zeigte außerdem eine initial hohe Zersetzungsrate in den ersten zwei bis drei Tagen. Der TiO₂-

haltige Überzug mit einer Schichtdicke von bis zu 57 μm zeigte hier noch einen Nifedipin-Abbau zwischen 15 und 25 %. Lediglich Kerne welche mit einem Massenauftrag von 15 % überzogen wurden, was einer Schichtdicke von 145 μm entsprach, zeigten einen vergleichbaren Zersetzungsgrad wie die im Dunklen gelagerten Vergleichskerne. Diese Werte erscheinen im Vergleich zu dem in dieser Arbeit beobachteten Nifedipin-Abbaus sehr hoch, da der TiO_2 -haltige Überzug mit einem Massenauftrag von 7 %, entsprechend einer Schichtdicke von 90 μm , hier eine Zersetzung des Nifedipins verhindern konnte.

3.5.6 Vergleich der Raman-Aktivität

Abbildung 41 zeigt die SNV-vorbearbeiteten Spektren von Filmen der vier verschiedenen Überzugszubereitungen. Die Raman-Aktivität von APP117 und eines TiO_2 -haltigen Überzugs wurde bereits in Abschnitt 0 beschrieben. Der ZnO -haltige Überzug zeigt charakteristische Peaks bei Wellenzahlen von 855, 1146 und 1446 cm^{-1} . Die Peak-Intensität und -Ausprägung könnte für die Bildung von Vorhersagemodellen ausreichend sein. APP123 zeigt nur eine geringe Raman-Intensität, es sind außerdem kaum Peaks erkennbar. Der vielversprechendste Peak ist bei einer Wellenzahl von 1615 cm^{-1} zu finden. Anhand des Raman-Spektrums von APP123 ist zu vermuten, dass eine Modellbildung für diese Überzugsformulierung nur schwer möglich ist.

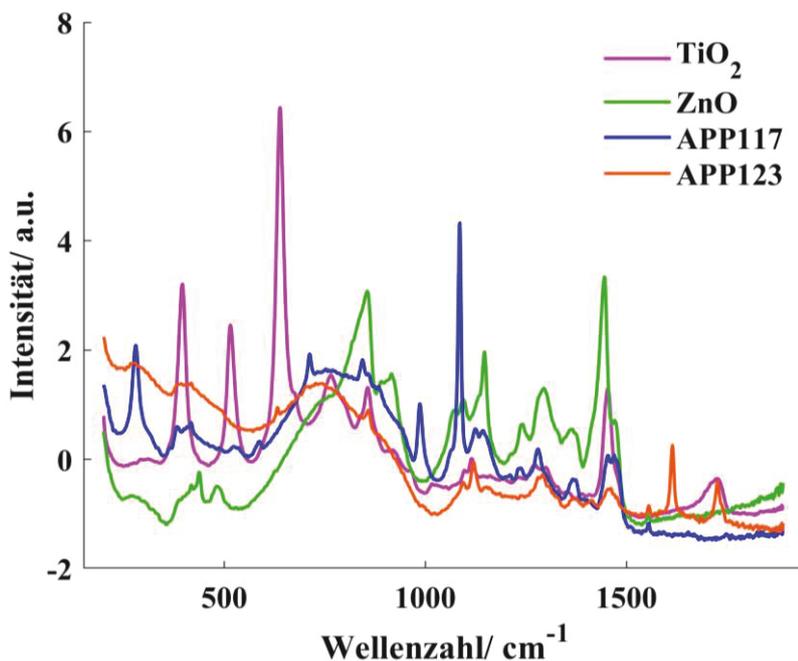


Abbildung 41: SNV-vorbearbeitete Film-Spektren der vier verschiedenen Filme: TiO_2 -haltiger Überzug, ZnO -haltiger Überzug, APP117 und APP123.

3.5.7 Vorhersage TiO₂-freier Überzugsformulierungen

Um die Anwendbarkeit der Raman-Spektroskopie auf die TiO₂-freien alternativen weißen Überzüge zu überprüfen, wurden zunächst PLSR-Modelle anhand der vier Kalibrier-Datensätze für jede Überzugsformulierung erstellt. Dabei wurden die zuvor optimierten Raman-Messbedingungen sowohl für den Kalibrier- als auch für den Testdatensatz angewendet. Außerdem wurde ein gleitender Mittelwert auf die Rohspektren angewendet. Die TiO₂- und ZnO-haltigen Überzüge wurden mit einem Ziel-Massenauftrag von 3 %, APP117 und APP123 mit einem Ziel-Massengehalt von 5 % aufgebracht. Die Modelle wurden jeweils mit den vorbearbeiteten Spektren und den Differenzspektren nach Abzug des Kernsignals gebildet. Da es sich um die gleichen Kerne handelte, war nach Differenzspektrenbildung keine Normalisierung notwendig. Es sollte aber geprüft werden, ob die vorherige Differenzspektrenbildung zu leistungstärkeren Modellen führt. Die Leistungsparameter des jeweils besten Modelles sind in Tabelle 18 gezeigt. Wie aus der Tabelle hervorgeht, zeigten alle Modelle ein R² über 0.99. Dafür wurden zwei bis drei Faktoren benötigt. Besonders das TiO₂-Modell erklärte die verwendeten spektralen Daten nahezu vollständig mit einem R² von 0,9998. Hier war auch der Kalibrierfehler mit 0,44 % sehr klein. Dabei zeigte das beste Vorhersagemodell (T2.3) den gleichen Vorhersagefehler von 0,44 % für den Testdatensatz (P1.2).

Mit zwei Faktoren und einem gleitenden Mittelwert über eine Fensterbreite von 12 konnte demnach für die TiO₂-haltige Überzugszubereitung mittels der Optimierungen ein Vorhersagefehler < 0,5 % erhalten werden. Dieser lag auf gleichem Niveau wie der Modellfehler. Die präzise Vorhersage des Massenauftrages des TiO₂-haltigen Überzugs geht auch aus Abbildung 42 hervor, wobei die Abweichungen der vorhergesagten Masse von der wahren Masse nur minimal waren. Das anhand des ZnO-Überzugs erstellte Modell Z1.3 zeigte mit einem RMSEC von 1,22 % einen relativ hohen Kalibrierfehler. Vor allem versagte dieses Modell jedoch in der Vorhersage des Testdatensatzes, so konnte der Massenauftrag des ZnO-haltigen Überzugs nur mit einem unzureichenden RMSEP von 6,90 % vorhergesagt werden. Dabei waren die Veränderungen in den inline-aufgezeichneten Raman-Spektren nicht ausreichend um ein Modell zu erstellen, welches die Austragsmasse präzise vorhersagen konnte. Die aufgetragene Masse wurde über die gesamte Prozesszeit von dem Modell überschätzt (siehe Abbildung 42). Der Massenauftrag von APP117 konnte mit Modell P2.3 trotz eines hohen RMSEC von 1,40 % mit einem akzeptablen Vorhersagefehler von 1,89 % vorhergesagt werden. Hier wurden die

Differenzspektren mit vorheriger gleitenden Mittelung über eine Fensterlänge von 12 verwendet. Aus Abbildung 42 geht hervor, dass die Abweichungen der vorhergesagten Masse von der wahren Masse größer sind als bei dem TiO₂-haltigen Überzug. Die vorhergesagten Werte streuen jedoch nur zufällig in einem vertretbaren Maß um die wahre Masse und es ist kein Trend der Unter- oder Überschätzung der aufgetragenen Masse zu erkennen. Modell R1.3, welches aus dem Kalibrierdatensatz des APP123-Überzugs (P4.1) gebildet wurde, zeigte das kleinste R² (0,9935) und den höchsten Kalibrierfehler (RMSEC=2,34 %). Trotzdem sagte es die aufgetragene Masse mit einem kleineren RMSEP vorher als das ZnO-Modell Z1.3. Dabei führte vor allem eine große Unterschätzung der aufgetragenen Masse zu Beginn des Prozesses zu einem RMSEP von 3,82 %. Dies kann dadurch erklärt werden, dass zu Beginn des Prozesses sowohl in dem Kalibrier- als auch in dem Testdatensatz noch keine Veränderungen in den Spektren zu erkennen waren. Mit einem Vorhersagefehler von fast 4 % ist das Vorhersagemodell für APP123 wie erwartet nicht anwendbar. Der noch deutlich höhere Vorhersagefehler des ZnO-haltigen Überzugs entspricht nicht den Erwartungen, welche aufgrund der Film-Spektren der Überzugzubereitungen formuliert wurden (siehe Abschnitt 3.5.6). In den inline gemessenen Spektren konnten kaum Veränderungen durch den Auftrag des Überzugs beobachtet werden, was zu dem hohen Fehler führte. Keine der TiO₂-freien alternativen weißen Überzugzubereitungen lässt Vorhersagen mit einem vergleichbaren RMSEP zu wie der TiO₂-haltige Überzug. Alle alternativen Formulierungen zeigen deutlich schwächere Peaks, deren Nachverfolgung während des Prozesses im Vergleich zu TiO₂ schwieriger war. Nur der Massenauftrag von APP117 ließ sich mit einem für eine Echtzeit-Prozesskontrolle hinreichend kleinen RMSEP vorhersagen. Die Erstellung anwendbarer Vorhersagemodelle für den ZnO-haltigen Überzug und APP123 war nicht möglich.

3.5.7.1 Vergleich der Modelle mit und ohne Differenzspektrenbildung

Es wurden sowohl PLSR-Modelle mittels der vorbearbeiteten Spektren erstellt, als auch mittels der gebildeten Differenzspektren. So sollte überprüft werden, ob und in welchem Maße die Differenzspektrenbildung die Vorhersagefähigkeit der Modelle beeinflussen kann. Die Leistungsparameter der Modelle, welche nach vorheriger Anwendung eines gleitenden Mittelwertes über eine Fensterbreite von 12 mit und ohne vorherige Differenzspektrenbildung, erhalten wurden sind in Tabelle 17 angegeben.

Tabelle 17: Leistungsparameter der PLSR-Modelle mit und ohne Bildung der normalisierten Differenzspektren (DS= Differenzspektren).

Überzug	Modell	DS- bildung	Fenster- breite	Bereich/ cm ⁻¹	Fakt.	R ²	RMSEC / %	RMSEP / %
TiO ₂ -haltig	T1.3	nein	12	340-800	3	0,9998	0,37	0,97
	T2.3	ja	12	340-900	2	0,9998	0,44	0,44
ZnO-haltig	Z1.3	nein	12	700-1600	3	0,9982	1,22	6,90
	Z2.3	ja	12	800-1600	3	0,9980	1,27	9,31
APP117	P1.3	nein	12	800-1550	3	0,9986	1,09	2,06
	P2.3	ja	12	1000-1500	2	0,9977	1,40	1,89
APP123	R1.3	nein	12	900-1500	2	0,9935	2,34	3,82
	R2.3	ja	12	700-1400	2	0,9889	3,06	28,97

Dabei fällt auf, dass das R² der Modelle, welche auf den vorbearbeiteten Spektren beruhen, kleinere Werte annahm als für die Modelle, welche auf den Differenzspektren beruhen. Dies ist vor allem für APP117 und APP123 der Fall. Auch die Kalibrierfehler lagen bei den Modellen, welche mittels der Differenzspektren erstellt wurden, auf einem etwas höheren Niveau. Das Vorhersagemodell für APP117 zeigte einen RMSEC von 1,09 % bei Bildung mit den vorbearbeiteten Spektren (P1.3) und von 1,40 % bei Bildung mit den Differenzspektren (P2.3). Für die Vorhersage von APP123 ist der Unterschied größer mit RMSEC-Werten von 2,34 % (R1.3) und 3,06 % (R2.3). Bei Betrachtung der Vorhersagefähigkeit der Modelle mit und ohne Differenzspektrenbildung zeigt sich, dass eine Differenzspektrenbildung vor der Erstellung der PLSR-Modelle nicht immer von Vorteil ist.

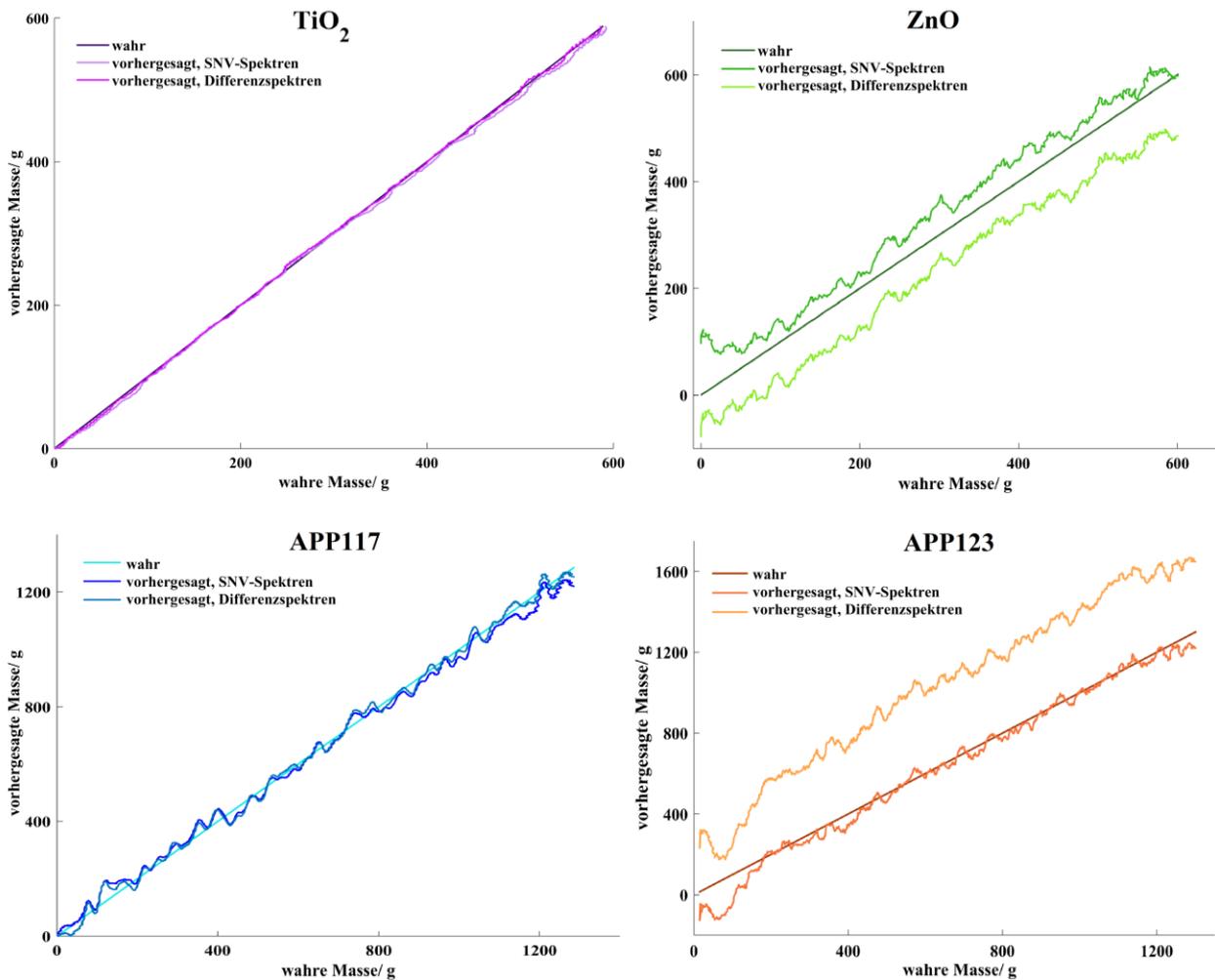


Abbildung 42: Vorhergesagte Massen gegen wahre Massen der vier Überzugszubereitungen, mit und ohne vorherige Differenzspektrenbildung. Versuchsreihe P

Wie aus Abbildung 42 hervorgeht, wird der Massenauftrag des TiO₂-haltigen Überzugs und von APP117 jeweils durch beide Modelle (mit und ohne Differenzspektrenbildung) mit akzeptablen Abweichungen von den wahren Massen vorhergesagt. Dabei zeigten in Bezug auf diese beiden Überzüge die Modelle, welche mit den Differenzspektren erstellt wurden, etwas kleinere Vorhersagefehler. Bei dem TiO₂-haltigen Überzug lag der RMSEP bei 0,97 % (T1.3) bei Modellbildung mit den SNV-vorbearbeiteten und geglätteten Spektren. Das Modell, welches mit den Differenzspektren gebildet wurde, zeigte einen sehr kleinen RMSEP von 0,44 % (T2.3). Bei APP117 lagen die RMSEP-Werte bei 2,06 (P1.3) und 1,89 % (P2.3). Betrachtet man die Vorhersagen des ZnO-haltigen Überzugs und von APP123, so ist kein Vorteil einer vorherigen Differenzspektrenbildung zu Erkennen. Die Vorhersage des Massenauftrages des ZnO-haltigen Überzugs war mit beiden Ansätzen nicht möglich. Dabei wurde der Massenauftrag entweder weit über- oder unterschätzt (Abbildung 42). Hier war der RMSEP des Modells welches auf den Differenzspektren

beruhte mit 9,31 % (Z2.3) noch höher als beim Vergleichsmodell mit einem RMSEP von 6,90 % (Z1.3). Wurde das Vorhersagemodell für APP123 anhand der Differenzspektren gebildet, so führte dies zu einer enormen Überschätzung des Massenauftrages, was einen RMSEP von beinahe 29 % zur Folge hatte. Hier war die Bildung des Modells anhand der geglätteten und vorbearbeiteten Spektren mit einem RMSEP von 3,82 % deutlich vorteilhafter.

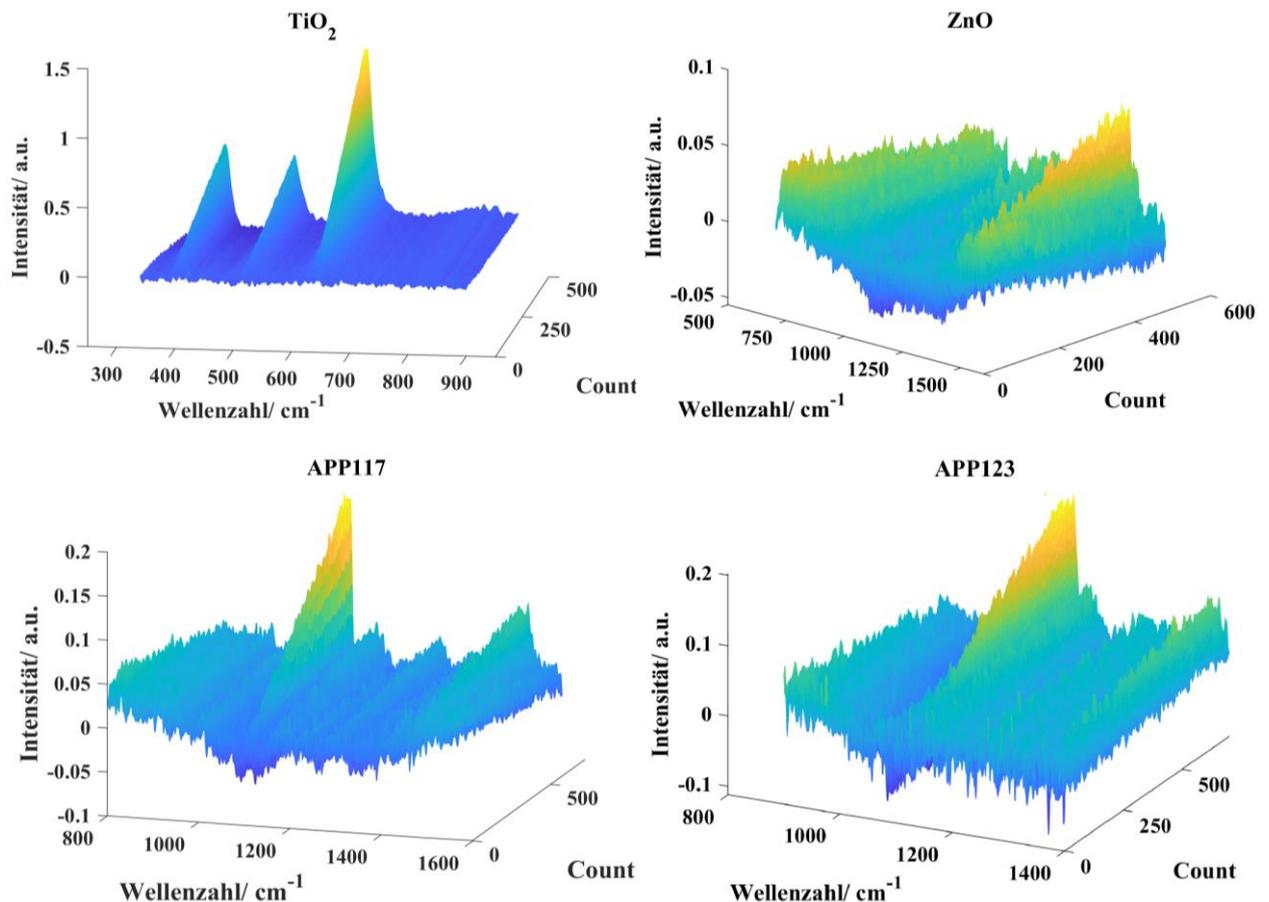


Abbildung 43: Differenzspektren während der Beschichtungsprozesse des TiO₂-haltigen Überzugs, des ZnO-haltigen Überzugs, APP117 und APP123, nach Anwendung eines gleitenden Mittelwertes über eine Fensterbreite von 12.

Die Ergebnisse lassen sich größtenteils bei Betrachtung der Differenzspektren, welche nach Abzug des Kernspektrums für die vier Überzüge erhalten wurden, erklären (Abbildung 43). So zeigten die Differenzspektren des TiO₂-haltigen Überzugs kaum Rauschen und ein gleichmäßiges Anwachsen der drei TiO₂-Anatas Peaks. Dabei wuchs der TiO₂-Peak von einer Intensität von -0,001 a.u. auf 1,093 a.u. an. Dies entspricht einer sehr hohen Differenz von 1,094 a.u. Durch die Beschränkung des Modells auf die Informationen, welche durch den aufgetragenen Überzug zustande kamen, konnte eine Verbesserung der Vorhersage erreicht werden. Auch die Differenzspektren des APP117 zeigten ein deutliches Wachstum

des CaCO_3 -Peaks. Der Anstieg des Peaks über die Zeit verlief allerdings weniger glatt, mit einzelnen Ausschlägen zu höheren oder niedrigeren Intensitäten. Außerdem zeigten die Differenzspektren ein viel höheres Rauschen. Hier verlief das Wachstum des CaCO_3 -Peaks nur noch über eine Differenz von 0,216 a.u., was eine vergleichsweise geringere Veränderung des Gesamtspektrums durch den Auftrag des CaCO_3 -haltigen Überzugs im Vergleich zum Auftrag des TiO_2 -haltigen Überzugs impliziert. Beides erklärt die in Abbildung 42 gezeigten höheren Abweichungen der vorhergesagten von der wahren Masse und somit den höheren RMSEP des entsprechenden Modells (P2.3). Auch für APP117 konnte durch die Bildung des Differenzspektrums eine Verkleinerung des Vorhersagefehlers und somit eine präzisere Vorhersage erreicht werden. Die Differenzspektren des ZnO -haltigen Überzugs zeigten ein sehr schlechtes Signal-Rausch-Verhältnis. Es ist zwar ein Peak-Wachstum bei einer Wellenzahl von etwa 1445 cm^{-1} zu beobachten, dieses zeigt aber extreme Unregelmäßigkeiten in der Intensität. Hier fand das Wachstum außerdem nur über einen sehr kleinen Bereich von 0,065 a.u. statt, wodurch verdeutlicht wird, dass die Intensitätsunterschiede durch den Auftrag des Überzugs nur sehr gering sind. Schon geringe Intensitätsschwankungen haben einen hohen Einfluss auf die Vorhersage. Solche Veränderungen in der Intensität können schon durch keine Unregelmäßigkeiten im Messaufbau auftreten. Auch in den hier vorliegenden Daten zeigten die Differenzspektren Unterschiede in den absoluten Intensitäten der beiden Datensätze. So endet der beschriebene Peak des Kalibrierdatensatzes bei einer Intensität von 0,072 wohingegen der Peak des Testdatensatzes bei 0,061 endete. Dies erklärt die systematische Unterschätzung des Massenauftrages, welche aus Abbildung 42 hervorgeht.

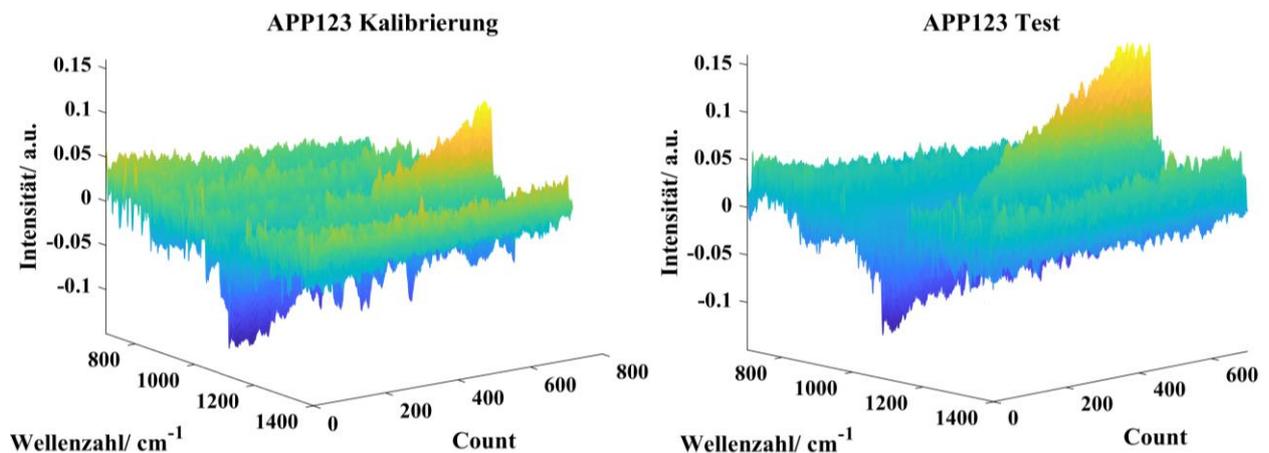


Abbildung 44: Differenzspektren des Kalibrier- und Testdatensatzes von APP123.

Die extreme systematische Überschätzung von APP123 kann durch Betrachtung der Differenzspektren (Abbildung 44) des Kalibrier- und Testdatensatzes erklärt werden. Wie zu sehen, wuchs der dominanteste APP123-Peak des Kalibrierdatensatzes von $-0,054$ a.u. auf $0,104$ a.u. an. Der Peak des Testdatensatzes von $-0,02$ a.u. auf $0,154$ a.u. Die Differenz des Wachstums zeigt mit $0,158$ a.u. für den Kalibrierdatensatz und $0,156$ a.u. für den Testdatensatz kaum einen Unterschied. So kam es ohne Differenzspektrenbildung nicht zu einer Überschätzung der aufgetragenen Masse. Da es durch den Auftrag von APP123 nur zu geringen Veränderungen in den Spektren kam, haben auch hier leichte Unterschiede in den Spektren große Auswirkungen auf die Vorhersage. Auch in den vorbearbeiteten Spektren ohne Differenzspektrenbildung waren systematische Intensitätsunterschiede zu Beginn des Prozesses zu beobachten, wodurch es zu einer Unterschätzung der aufgetragenen Masse in diesem Teil des Prozesses kam (Modell R1.3). Durch Bildung des Differenzspektrums werden die Veränderungen, welche durch den Auftrag des Überzuges zustande kommen, hervorgehoben, wodurch die Vorhersage verbessert werden kann. So konnte für den TiO_2 -haltigen Überzug ein niedriger Vorhersagefehler von $0,44$ % erreicht werden, wobei auch der Kalibrierfehler des Modells bei $0,44$ % lag. Dies zeigte die hohe Qualität des Vorhersagemodells, wobei der erreichte Vorhersagefehler nur durch den Kalibrierfehler des Modells bestimmt wurde.

Zum Vergleich konnte der Auftrag eines TiO_2 -haltigen Überzuges in einer anderen Arbeit mittels PLSR-Analyse mit einem Fehler von $1,72$ % und mittels univariater Datenanalyse mit einem Fehler von $1,59$ % vorhergesagt werden [46]. Diese Fehler wurden in der vorliegenden Arbeit deutlich unterschritten. Die Differenzspektrenbildung bietet jedoch nur einen Vorteil, wenn der aufgetragene Überzug zu deutlichen Veränderungen im Raman-Spektrum während des Prozesses führt und das Spektrum des Überzuges sich deutlich vom Kern-Spektrum abhebt. Kommt es nur zu kleinen Intensitätsänderungen in den inline-gemessenen Spektren, so wird durch die Differenzspektrenbildung das Signal-Rausch-Verhältnis verschlechtert und kleine Intensitätsschwankungen erhalten mehr Gewicht in den entstehenden Modellen und verzerren somit die Vorhersageergebnisse in hohem Maße. Für solche Datensätze zeigte die Analyse ohne Differenzspektrenbildung eine höhere Robustheit und sollte bevorzugt werden.

3.5.7.2 Einfluss der gewählten Fensterbreite

Für alle vier Überzüge wurden Modelle erstellt, welche auf den Spektren nach der Anwendung eines gleitenden Mittelwertes einer Fensterbreite von 3, 6 und 12 erstellt

wurden. In 3.3.7 wurde gezeigt, dass die Anwendung eines gleitenden Mittelwertes auf die Rohspektren zu kleineren Vorhersagefehlern führte. Dabei wurden die Fensterlängen 3 und 6 verglichen.

Tabelle 18: Leistungsparameter der PLSR-Modelle der vier Überzüge nach Anwendung eines gleitenden Mittelwertes über eine Fensterbreite von 3, 6 und 12. Versuchsreihe P1, P2, P3 und P4

Überzug	Modell	DS- bildung	Fenster- breite	Bereich / cm^{-1}	Komp.	R^2	RMSEC / %	RMSEP / %
TiO ₂	T1.1	nein	3	340-800	3	0,9995	0,63	1,09
	T1.2		6	340-800	3	0,9997	0,46	0,98
	T1.3		12	340-800	3	0,9998	0,37	0,97
	T2.1	ja	3	340-900	2	0,9994	0,71	0,73
	T2.2		6	340-900	2	0,9996	0,58	0,56
	T2.3		12	340-900	2	0,9998	0,44	0,44
ZnO	Z1.1	nein	3	700-1600	3	0,9927	2,45	7,01
	Z1.2		6	700-1600	3	0,9967	1,65	7,15
	Z1.3		12	700-1600	3	0,9982	1,22	6,90
	Z2.1	ja	3	800-1600	3	0,9919	2,58	9,19
	Z2.2		6	800-1600	3	0,9963	1,73	9,39
	Z2.3		12	800-1600	3	0,9980	1,27	9,31
APP117	P1.1	nein	3	950-1550	3	0,9984	1,13	2,75
	P1.2		6	800-1550	3	0,9981	1,27	2,32
	P1.3		12	800-1550	3	0,9986	1,09	2,06
	P2.1	ja	3	1000-1500	3	0,9984	1,16	3,02
	P2.2		6	1000-1500	2	0,9969	1,61	2,07
	P2.3		12	1000-1500	2	0,9977	1,40	1,89
APP123	R1.1	nein	3	900-1500	2	0,9826	3,83	5,03
	R1.2		6	900-1500	2	0,9898	2,92	4,33
	R1.3		12	900-1500	2	0,9935	2,34	3,82
	R2.1	ja	3	700-1400	2	0,9783	4,28	28,53
	R2.2		6	700-1400	2	0,9851	3,06	28,72
	R2.3		12	700-1400	2	0,9889	3,06	28,97

Hier wurden die Modelle zusätzlich auf Spektren, welche über eine Fensterbreite von 12 gemittelt wurden, angewendet. Anhand des TiO₂-haltigen Überzugs wurde außerdem der Einfluss der Anwendung eines gleitenden Mittelwertes bis zu einer Fensterbreite von 24 untersucht. Tabelle 18 gibt die Leistungsparameter der PLSR-Modelle aller vier Überzüge mit und ohne vorheriger Differenzspektrenbildung und vorheriger gleitender Mittelung über Fensterlängen von 3, 6 und 12 an. Mit zunehmender Fensterbreite nahm das Bestimmtheitsmaß aller Modelle zu, soweit keine weiteren Unterschiede wie z.B. in der Anzahl der Faktoren vorlagen. Der Kalibrierfehler nahm mit zunehmender Fensterbreite

des gleitenden Mittelwertes ab. Durch die Glättung über den gleitenden Mittelwert kann der Einfluss einzelner Spektren, welche einen Ausschlag zu höheren oder geringeren Intensitäten zeigen, vermindert werden. Dies konnte auch den Vorhersagefehler verkleinern, wie aus Tabelle 18 hervorgeht. Dies ist für beinahe alle Modelle der Fall. Besonders die Vorhersagen des TiO₂-haltigen Überzugs und von APP117 konnten durch Erhöhung der Fensterbreite verbessert werden. So konnte der Massenauftrag von APP117 mit Modell P2.1, welches mit den über eine Fensterbreite von drei gemittelten Differenzspektren gebildet wurde, mit einem Fehler von 3,02 % vorhergesagt werden. Die Erhöhung der Fensterbreite des gleitenden Mittelwertes auf 12 verbesserte die Vorhersage deutlich, so wurde hier ein RMSEP von 1,89 % erreicht (Modell P2.3). Die Verkleinerung des Vorhersagefehlers zeigte sich sowohl bei den Modellen, die auf Datensätzen mit und ohne Differenzspektrenbildung beruhten. Bei dem ZnO-haltigen Überzug und APP123 zeigte sich eine Verkleinerung des Vorhersagefehlers nur für die vorbearbeiteten Spektren ohne Differenzspektrenbildung. Der gleitende Mittelwert führte demnach nicht zu einer Verbesserung der Vorhersage bei einem, wie im Vorigen gezeigten, schlechten Signal-Rausch-Verhältnis. Diese Modelle zeigten jedoch mit RMSEP-Werten von fast 10 bzw. fast 30 % ohnehin keinerlei Anwendbarkeit.

Eine Erhöhung der Fensterbreite des gleitenden Mittelwertes verbesserte die Vorhersagefähigkeit der gebildeten PLSR-Modelle, soweit diese Modelle ein Mindestmaß an Anwendbarkeit erfüllten. Bei der Wahl einer zu hohen Fensterbreite ist jedoch zu erwarten, dass die Information einzelner Spektren verloren geht. Dies könnte zu einer Verzerrung der Vorhersagen führen. Außerdem sinkt mit steigender Fensterbreite des gleitenden Mittelwertes die Reaktionszeit des Modells. Beides sollte bei der Erstellung von Modellen für Echtzeit-Messungen bedacht werden. Um das Optimum der Fensterbreite für die Modelle des TiO₂-haltigen Überzugs zu bestimmen, wurden für diesen Überzug weitere Vorhersagemodelle erstellt und anhand des Testdatensatzes (P1.2) getestet. Hier wurde ein gleitender Mittelwert mit Fensterbreiten von 3, 6, 9, 12, 15, 18 und 24 auf die Rohspektren angewendet. Abbildung 45 zeigt die erhaltenen Spektren nach Anwendung eines gleitenden Mittelwertes über eine Fensterbreite von 3 (links) und von 24 (rechts).

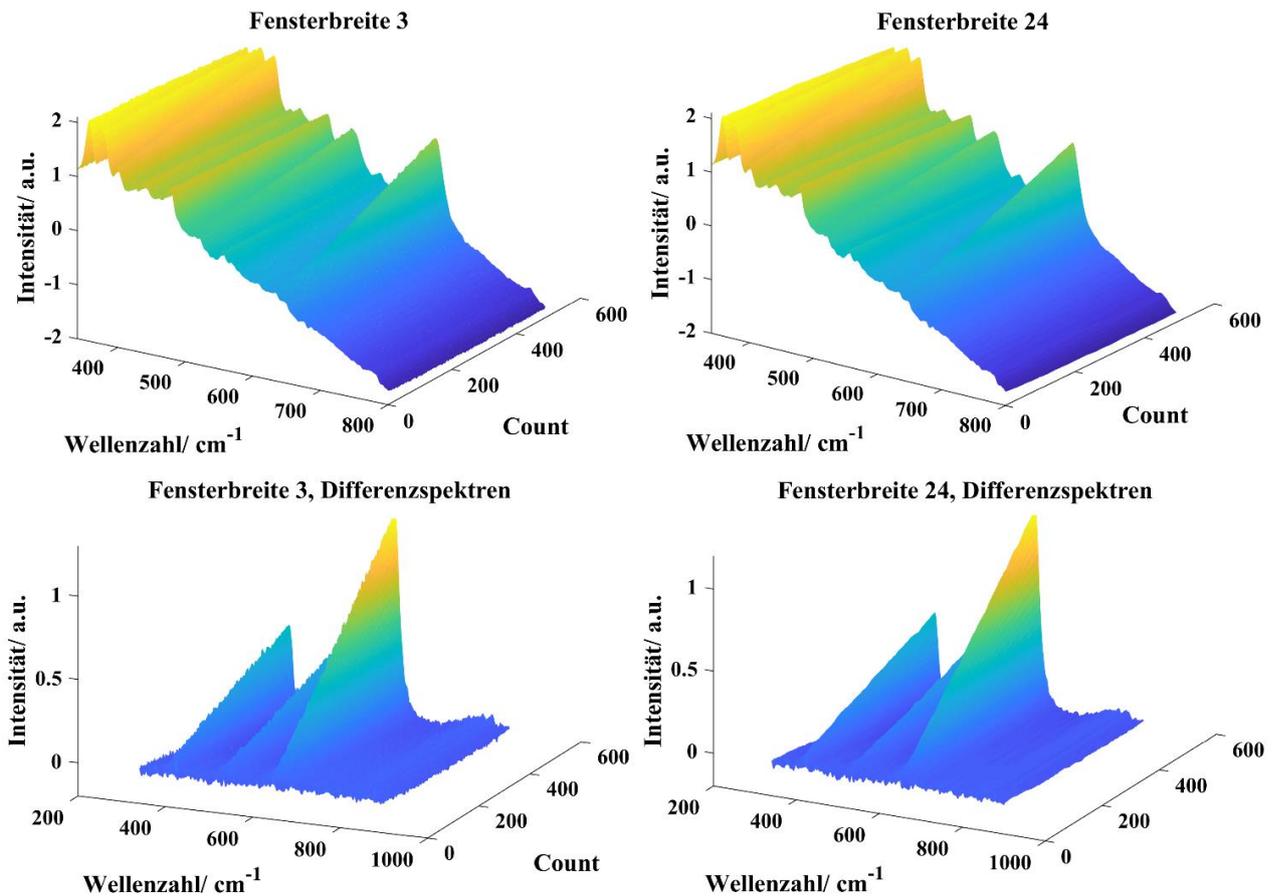


Abbildung 45: SNV-Spektren (oben) und Differenzspektren (unten) während des Beschichtungsprozesses des TiO₂-haltigen Überzugs nach Anwendung eines gleitenden Mittelwertes über eine Fensterbreite von 3 (links) und 24 (rechts).

Sowohl in den Spektren ohne als auch in den Spektren mit vorheriger Differenzspektrenbildung waren bei einer Fensterbreite von drei noch leichte Schwankungen und Ausschläge in den Raman-Intensitäten zu sehen. Bei einer Fensterbreite von 24 ist das Spektrum stark geglättet, die Peaks zeigen keine leichten Intensitätsschwankungen mehr. Bei einer solch starken Glättung kann ein Informationsverlust nicht ausgeschlossen werden. Um dies zu überprüfen, wurden PLSR-Modelle nach vorheriger Anwendung eines gleitenden Mittelwertes über verschiedene Fensterbreiten erstellt und auf den Testdatensatz angewendet. Die Leistungsparameter der gebildeten Modelle sind in Tabelle 19 aufgeführt. Die Erhöhung der Fensterbreite führte bei allen Modellen zu einer Verkleinerung des Kalibrierfehlers. Bei einer gleitenden Mittelung über eine Fensterbreite von 24 zeigte das Modell ohne Differenzspektrenbildung einen Kalibrierfehler von 0,29 % (T1.8), das Modell mit Differenzspektrenbildung einen Fehler von 0,36 % (T2.8).

Tabelle 19: Leistungsparameter der PLSR-Modelle zur Vorhersage des Massenauftrages des TiO₂-haltigen Überzugs nach Anwendung eines gleitenden Mittelwertes über verschiedene Fensterbreiten, mit und ohne vorheriger Differenzspektrenbildung.

DS- bildung	Bereich / cm ⁻¹	Komp.	Modell	Fenster- breite	R ²	RMSEC / %	RMSEP / %
nein	340-800	3	T1.1	3	0,9995	0,63	1,09
			T1.2	6	0,9997	0,46	0,98
			T1.3	9	0,9998	0,41	0,97
			T1.4	12	0,9998	0,37	0,97
			T1.5	15	0,9999	0,34	0,98
			T1.6	18	0,9999	0,32	1,00
			T1.7	21	0,9999	0,31	1,02
			T1.8	24	0,9999	0,29	1,05
ja	340-900	2	T2.1	3	0,9994	0,71	0,73
			T2.2	6	0,9996	0,58	0,56
			T2.3	9	0,9997	0,49	0,49
			T2.4	12	0,9998	0,44	0,44
			T2.5	15	0,9998	0,41	0,43
			T2.6	18	0,9998	0,39	0,41
			T2.7	21	0,9998	0,37	0,41
			T2.8	24	0,9998	0,36	0,41

In Bezug auf den Vorhersagefehler führte die Erhöhung der Fensterbreite der gleitenden Mittelung bei den Modellen, welche auf den Spektren ohne Differenzbildung beruhen, zu einer leichten Verbesserung des Vorhersagefehlers von 1,09 % bei einer Fensterbreite von drei bis zu 0,97 % bei einer Fensterbreite von 12. Eine weitere Erhöhung der Fensterbreite führt zu einer Abnahme des Vorhersagefehlers bis auf 1,05 % bei einer Fensterbreite von 24. Die Modelle, die auf den Differenzspektren beruhen, zeigten eine Verkleinerung der Vorhersagefehler bis zu einer Erhöhung der gleitenden Mittelung auf eine Fensterbreite von 18. Dabei zeigten die Erhöhungen im unteren Bereich der Fensterbreiten (bis 9) jedoch einen größeren Einfluss auf die Vorhersagefähigkeit. So zeigte das Modell nach vorheriger Anwendung eines gleitenden Mittelwertes über eine Fensterbreite von drei einen RMSEP von 0,73 % (T2.1) und bei Anwendung über eine Fensterbreite von neun einen RMSEP von 0,49 % (T2.3). Bei einer Erhöhung der Fensterbreite von 12 auf 18 wurde der Vorhersagefehler nur noch von 0,44 % (T2.4) auf 0,41 % (T2.6) verringert. Hier war jedoch auch bei weiterer Erhöhung der Fensterbreite auf Werte > 18 weder eine Zu- noch eine Abnahme des Vorhersagefehlers zu beobachten. Es kann demnach bestätigt werden, dass die Vorhersagefähigkeit von PLSR-Modellen durch die Anwendung eines gleitenden Mittelwertes sowohl auf den Kalibrier- als auch auf den Testdatensatz erhöht werden kann. Die optimale Fensterbreite sollte hier in Abhängigkeit von dem aufgetragenen Überzug und

den Messbedingungen individuell ermittelt werden. Eine zu hohe Fensterbreite kann zum Verlust von spektralen Informationen und somit zur Verschlechterung der Vorhersagemodelle führen und sollte daher vermieden werden.

3.5.8 Zusammenfassung

Die verwendeten TiO₂-freien weißen Überzüge sind in einigen der untersuchten Eigenschaften dem TiO₂-haltigen weißen Überzug unterlegen. Vor allem in Bezug auf die Deckkraft und das äußere Erscheinungsbild konnte mit keinem alternativen weißen Überzug ein ähnliches Ergebnis erzielt werden wie mit dem TiO₂-haltigen Überzug. Nur der TiO₂- und der ZnO-haltige Überzug waren in der Lage, die Zersetzung eines lichtempfindlichen Wirkstoffes in der überzogenen Tablette bei erhöhter Lichtexposition zu verhindern. APP117 und APP123 konnten den Wirkstoff im Tablettenkern nicht ausreichend vor dieser Lichtexposition schützen, was zu einer erhöhten Zersetzung führte. Bei der Betrachtung des Zerfalls zeigten sich hingegen keine nennenswerten Nachteile der TiO₂-freien Alternativen.

Die inline-Prozesskontrolle der Beschichtungsprozesse aller vier verwendeten Überzüge mittels Raman-Spektroskopie zeigte, dass der Verzicht auf TiO₂ hier eine große Herausforderung darstellen würde. Akzeptable Vorhersagefehler konnten nur für eine der der TiO₂-freien Alternativen erreicht werden (APP117). Aber auch hier lagen die Vorhersagefehler aufgrund der verminderten Raman-Aktivität des Überzugs in einem deutlich höheren Bereich im Vergleich zu den TiO₂-haltigen Überzügen. Die Differenzspektrenbildung und die Implementierung eines gleitenden Mittelwertes kann die Vorhersagefähigkeit von PLSR-Modellen erhöhen. Beides war jedoch nur der Fall, wenn der aufgetragene Überzug eine ausreichende Raman-Aktivität aufwies. Dabei kann die Wahl einer optimalen Fensterbreite für die gleitende Mittelung nur durch die individuelle Ermittlung für jeden Beschichtungsprozess sichergestellt werden.

4 Zusammenfassung

Durch den Einsatz von PAT-Werkzeugen können Fertigungsprozesse von Arzneiformen überwacht und Prozessparameter gegebenenfalls angepasst werden, wodurch eine Erhöhung der Produktqualität erreicht werden kann. Die Raman-Spektroskopie wurde erfolgreich zur Überwachung verschiedener Überzugsprozesse im Trommelcoater angewendet, zum Beispiel für die Vorhersage des Massenauftrages von wirkstoffhaltigen und farbigen Überzügen. In dieser Arbeit wurde die Anwendbarkeit der Raman-Spektroskopie auf mehrschichtige Überzüge ausgeweitet, außerdem wurden wirkliche Echtzeit-Vorhersagen realisiert. Zur Bildung der Vorhersagemodelle anhand der Intensitätsänderungen in den Raman-Spektren wurden die MCR- und die PLSR-Analyse verwendet. Der Vergleich beider MVDA-Methoden war ein weiterer Teil dieser Arbeit. Außerdem wurden die inline-Vorhersagen durch verschiedene Anpassungen bei den Raman-Messungen und der Vorbehandlungsweise der Spektren optimiert.

CU_{inter} , CU_{intra} und deren Verlauf während des Beschichtungsprozesses lassen sich durch Raman-spektroskopische Messungen nicht erfassen. So wurden in ersten Versuchen zunächst diese beiden wichtigen Qualitätsattribute der beschichteten Tabletten untersucht. Sowohl die CU_{inter} als auch die CU_{intra} nahmen mit der Sprühdauer ab. Dabei erreichte die CU_{inter} ein Plateau nach einer Sprühdauer von 22 h, auch eine längere Sprühdauer führte zu keiner weiteren Abnahme der CU_{inter} . CU_{inter} zeigte keinen proportionalen Verlauf zu $\frac{1}{\sqrt{t}}$. Vielmehr zeigten die CU_{inter} Daten eine Abnahme proportional zu $\frac{1}{t}$ bis zum Erreichen eines Residualwertes. Für die CU_{intra} konnte anhand der in dieser Arbeit gezeigten Daten keine endgültige Aussage über den Verlauf der Abnahme über die Zeit gemacht werden. Die vorliegenden Daten konnten sowohl durch das $\frac{1}{t}$ als auch durch das $\frac{1}{\sqrt{t}}$ -Modell beschrieben werden. Hier sind weitere Versuche mit größerer Probenanzahl und einer längeren Beschichtungsdauer notwendig. Des Weiteren konnten durch die vorliegende Arbeit neue Erkenntnisse zum Verhältnis der Schichtdicken an Kalotte und Steg erlangt werden. So scheint dieser sich mit steigender Sprühdauer von Werten < 1 auf Werte > 1 zu verändern, was bedeutet, dass erst bei längeren Prozesszeiten eine höhere Schichtdicke an der Tablettenkalotte erreicht wird. Demnach konnte das Wissen über die Gleichmäßigkeit des Filmüberzuges während des Beschichtungsprozesses durch die durchgeführten Untersuchungen insbesondere hinsichtlich des Einflusses der Sprühdauer erweitert werden.

Durch dieses Wissen lässt sich der Einfluss dieser mittels Raman-Spektroskopie nicht nachvollziehbaren Qualitätsparameter auf die finale Produktqualität besser abschätzen. Nichtsdestotrotz sollten Untersuchungen zur Gleichmäßigkeit des Filmüberzuges aufgrund des hohen Einflusses auf die Produktqualität für jeden Beschichtungsprozess durchgeführt werden. Bei der Implementierung einer Raman-Sonde als PAT-Werkzeug in einen Beschichtungsprozess ist der nicht durch die Vorhersagemodelle erfasste Fehler, welcher durch CU_{inter} und CU_{intra} zustande kommt, zu bedenken.

Wenn PLSR-Modelle in der Realität angewendet werden und die vorhergesagten wahren Y-Daten bekannt sind, so werden diese Modelle regelmäßig mit neuen Daten erweitert. So soll die Robustheit der Modelle und damit deren Vorhersagefähigkeit erhöht werden. In dieser Arbeit wurde dies anhand von sechs Chargen im Rahmen eines kontinuierlichen Herstellungsprozesses überprüft. Es wurden PLSR-Modelle aus einer Anzahl von einem und bis zu fünf Kalibrier-Datensätzen erstellt. Die Ergebnisse der Vorhersagen bestätigten die Annahme, dass Modelle, welche aus mehreren Datensätzen gebildet wurden, kleinere Vorhersagefehler zeigen. Außerdem waren sie robuster gegenüber Ausreißern und Intensitätsverschiebungen in einzelnen Datensätzen.

Um die Anwendbarkeit der Raman-Spektroskopie auf mehrschichtig überzogene Tabletten zu überprüfen, wurden insgesamt vier Chargen Coffein-Kerne mit drei verschiedenen, pigmenthaltigen Überzügen beschichtet. Die Bildung der Vorhersagemodelle erfolgte hier mittels zwei MVDA-Methoden: PLSR und MCR-ALS. Der Massenauftrag der ersten beiden Schichten konnte sowohl durch die PLSR- als auch durch die MCR-Analyse mit hoher Genauigkeit vorhergesagt werden, wobei keine Überlegenheit einer der beiden Methoden festzustellen war. Für die dritte Schicht konnten nur mittels PLSR-Analyse akzeptable Vorhersagefehler erreicht werden. Hier versagten die Vorhersagen anhand der MCR-Modelle und führten zu nicht akzeptablen Vorhersagefehlern. Die Vorhersage mittels der PLSR-Modelle der dritten Charge wurden in Echtzeit realisiert. Dabei betrug die Zeitverzögerung zwischen der Raman-Messung im laufenden Prozess und der Vorhersage eines Massenauftrages weniger als 10 s. Durch die Echtzeit-Implementierung war ein leichter Anstieg des Vorhersagefehlers zu verzeichnen. So führten die offline optimierten Modelle zu Vorhersagefehler zwischen 1,18 und 1,80 %, durch die Inline-Implementierung wurden die Vorhersagefehler auf Werte zwischen 2,03 und 2,33 % erhöht. Daher wurden die Raman-Messungen und die Vorbearbeitung der Spektren für die Vorhersage der vierten Charge optimiert. Durch Erhöhung der Messfrequenz und

Implementierung eines gleitenden Mittelwertes konnten die Echtzeit-Vorhersagen optimiert und die Vorhersagefehler auf Werte zwischen 1,54 und 1,89 % gesenkt werden. Hier zeigte sich die Implementierung eines gleitenden Mittelwertes über eine Fensterbreite von 6 gegenüber einer Fensterbreite von 3 überlegen. Auch anhand dieser Daten konnte eine Verbesserung der Vorhersagefähigkeit bei Einbezug von mehr Chargen in die Vorhersagemodelle bestätigt werden.

Die zeitaufwändige und herausfordernde Modellbildung als Teil der Implementierung eines PAT-Werkzeuges stellt eine große Hürde für die praktische Anwendbarkeit in industriellen Herstellungsprozessen dar. Durch die Anwendbarkeit eines PLSR-Modells für einen spezifischen Überzug, welches auf verschiedene Kerne angewendet werden kann, würde die Modellbildung nicht mehr für jeden Beschichtungsprozess individuell stattfinden müssen. Ein Endziel wäre die Bereitstellung eines Modells durch den Hersteller bei Erwerb der Überzugszubereitung. Dieses müsste dann nur noch optimiert werden. Um die Machbarkeit dieses Ansatzes zu überprüfen, wurden drei verschiedene Kerne (ASS-, Diclofenac- und Placebo-Kerne) mit zwei verschiedenen Überzugszubereitungen überzogen. Dabei enthielt eine der beiden Zubereitungen das stark Raman-aktive TiO_2 in der Anatas-Modifikation als Pigment, die andere Überzugszubereitung enthielt das weniger stark Raman-aktive CaCO_3 . Vor der Modellerstellung wurde das jeweilige Kern-Spektrum von jedem inline-gemessenen Spektrum subtrahiert, sodass ein Differenzspektrum erhalten wurde. Aufgrund unterschiedlicher absoluter Intensitäten der Differenzspektren wurden diese anschließend normalisiert. Nur so konnte eine Vergleichbarkeit der Datensätze der verschiedenen Kerne erreicht werden. Die Erstellung und Anwendung solcher Modelle ist generell möglich. Vor allem für die TiO_2 -haltigen Überzüge konnten die PLSR-Modelle, die anhand der normalisierten Differenzspektren einer der Kerne erstellt wurden, auch den Massenauftrag auf die anderen Kerne mit akzeptablen RMSEP-Werten vorhersagen. Die einzige Ausnahme stellte die Vorhersage der aufgetragenen Überzugsmasse auf ASS-Kerne anhand der Diclofenac-Modelle dar. Für eine Implementierung dieses Ansatzes zur Echtzeit-Prozessüberwachung muss eine robustere Normalisierungsmethode gefunden werden. Die Erstellung von PLSR-Modellen nach diesem Ansatz anhand des CaCO_3 -haltigen Überzugs war deutlich schwieriger und führte zu höheren Vorhersagefehlern. Gerade die stark Raman-aktiven ASS-Kerne überdeckten das Signal des CaCO_3 -haltigen Überzugs nahezu vollständig. So erwies sich vor allem die Kombination eines wenig

Raman-aktiven Überzugs mit stark Raman-aktiven Kernen als eine Einschränkung für diesen Ansatz.

TiO₂ stellt das am häufigsten angewendete Weißpigment in Überzugszubereitungen dar. Aufgrund mehrerer Studien steht das Pigment derzeit unter dem Verdacht, eine krebserregende Wirkung zu haben. Aufgrund der aktuellen Kritik und des hohen Medieninteresses kann die Verwendung von TiO₂ in Überzugszubereitungen in der Zukunft nicht mehr als selbstverständlich angesehen werden. Um die Auswirkungen eines Verzichtes auf TiO₂ besser abschätzen zu können, wurden in der vorliegenden Arbeit verschiedene alternative weiße Überzugsformulierungen mit einer TiO₂-haltigen Formulierung verglichen. Es wurden der Einfluss auf die Deckkraft, auf die Zerfallszeit und auf den Lichtschutz untersucht. Auch die Anwendbarkeit der Raman-Spektroskopie auf Überzüge mit alternativen Weißpigmenten wurde überprüft. TiO₂ zeigte hinsichtlich der Deckkraft sowohl die höchste Effizienz als auch die höchste Effektivität. Mit keinem anderen Überzug konnte eine vergleichbare Deckkraft erzielt werden. Das CaCO₃-haltige APP117 zeigte von den drei alternativen Überzugsformulierungen die höchste Deckkraft. Auf den Zerfall hatte der Auftrag der unterschiedlichen Überzugsformulierungen keinen relevanten Einfluss. Hinsichtlich des Lichtschutzes eines photo-sensitiven Wirkstoffes gegen UVA-Strahlung konnten sowohl der TiO₂- als auch der ZnO-haltige Überzug einen ausreichenden Schutz vor UVA-Strahlung gewährleisten. Der Überzug mit APP117 und APP123 gewährleistete keinen ausreichenden Lichtschutz, was zu einer erhöhten Zersetzung des Wirkstoffes führte. Die Vorhersage der aufgetragenen Überzugsmasse mittels PLSR-Analyse führte zu kleinen Fehlern für den TiO₂-haltigen Überzug. Durch die in vorherigen Studien ermittelten Optimierungen bei Erhöhung der Frequenz der Raman-Messungen und Implementierung eines gleitenden Mittelwertes konnte ein RMSEP von 0,97 % erreicht werden. Außerdem wurde untersucht, ob Modelle, die anhand der Differenzspektren gebildet wurden, eine hohe Vorhersagefähigkeit aufweisen. Für den TiO₂-haltigen Überzug konnte der RMSEP auf 0,44 % abgesenkt werden. Von den drei TiO₂-freien Überzügen konnte lediglich ein Überzug mit akzeptablen Fehlern vorhergesagt werden. Bei diesem Überzug handelte es sich um die Fertigmischung APP117, dieser CaCO₃-haltige Überzug wurde auch in der Versuchsreihe zur Differenzspektrenbildung verwendet. Auch hier führte eine Differenzspektrenbildung vor der PLSR-Modellbildung zu einem kleineren RMSEP im Vergleich zu dem Modell aus den vorbearbeiteten Spektren (1,89 % vs. 2,06 %). Der ZnO-haltige Überzug und APP123 zeigten keine ausreichende

Raman-Aktivität, wodurch keine Erstellung von anwendbaren PLSR-Modellen möglich war. Der Einfluss der Fensterbreite des gleitenden Mittelwertes auf die Vorhersagefähigkeit des Auftrages des TiO₂-haltigen Überzugs durch die PLSR-Modelle wurde anhand dieses Datensatzes ebenfalls untersucht. Die optimale Fensterbreite für den TiO₂-haltigen Überzug ohne vorherige Differenzspektrenbildung ist 15 und mit vorheriger Differenzspektrenbildung 18.

Aufgrund der Ergebnisse dieser Arbeit ist die PLSR-Analyse vor allem für die Vorhersage von mehrschichtigen Überzügen als Mittel der Wahl anzusehen. PLSR-Modelle werden durch die Integration von weiteren Datensätzen robuster und haben eine höhere Vorhersagefähigkeit. Auch konnten die Vorhersagen durch Optimierung mittels Erhöhung der Messfrequenz und Integration eines gleitenden Mittelwertes verbessert werden. Die optimale Fensterbreite des gleitenden Mittelwertes sollte für jeden Versuch individuell ermittelt werden. Auch die Verwendung von Differenzspektren anstelle der vorbearbeiteten Spektren zur Bildung der Vorhersagemodelle kann die Vorhersagefähigkeit weiter verbessern, wobei hier eine ausreichende Raman-Aktivität des Überzugs vorauszusetzen ist. Einschränkungen der Raman-Spektroskopie liegen in der fehlenden Erfassung der Gleichmäßigkeit des Überzuges. Durch die hierzu durchgeführten Untersuchungen konnte ein besseres Verständnis auf diesem Gebiet erlangt werden. Bei Verwendung der Raman-Spektroskopie als PAT-Werkzeug in einem Beschichtungsprozess ist die Ermittlung der CU_{inter} und CU_{intra} trotzdem immer zu empfehlen. Auch können Vorhersagemodelle nur erstellt werden, wenn der Überzug eine ausreichende Raman-Aktivität aufweist. Eine weitere praktische Einschränkung stellt die aufwendige Modellerstellung dar. In dieser Arbeit konnte die Machbarkeit für die Erstellung eines PLSR-Modells für einen spezifischen Überzug gezeigt werden, welches dann auf verschiedene Kerne angewendet werden kann. Dies würde die praktische Anwendbarkeit solcher Vorhersagemodelle deutlich erleichtern, allerdings sind hier noch weitreichendere Untersuchungen notwendig. Sollte der vollständige Ersatz von TiO₂ in Überzugsformulierungen notwendig werden, so ist dies sowohl für die Prozessüberwachung mittels Raman-Spektroskopie als auch für die Erzielung einer ausreichenden Deckkraft und eines ausreichenden Lichtschutzes als eine hohe Herausforderung anzusehen. Derzeit konnten mit den alternativen Überzugsformulierungen keine vergleichbaren Eigenschaften hinsichtlich der Deckkraft der überzogenen Tabletten erzielt werden. Ausreichender Schutz eines lichtempfindlichen

Arzneistoffes durch den Tablettenüberzug kann hingegen auch ohne TiO_2 -Zusatz durch den Zusatz von ZnO gewährleistet werden.

5 Summary

The implementation of PAT-tools in manufacturing processes enables the monitoring and adaption of these processes. As a consequence, they can improve product quality. Raman spectroscopy was already successfully implemented in various coating processes, e.g. for active and colored coatings. The aim of this work was the extension of Raman spectroscopy as a PAT-tool for multi-layer coatings. In addition, real-time predictions were realized by the implementation of an inline monitoring software. For data analysis, PLSR and MCR were used and compared with regard to the predictive ability of the resulting models. Here, the measured spectra were used as X-data, while the applied coating mass was used as Y-data.

CU_{inter} and CU_{intra} cannot be determined by Raman spectroscopic measurements. Hence, both quality attributes of the coated tablets were examined during the first experiments of this work. It was shown that both, CU_{inter} and CU_{intra} , decreased by coating time. After a coating time of 22 h CU_{inter} reached a plateau. Even longer coating times did not lead to a further decrease of the CU_{inter} . It was shown that CU_{inter} cannot be described as a function of $\frac{1}{\sqrt{t}}$. Rather a decrease by an order of $\frac{1}{t}$ to a non-zero residual value was observed. The data which were obtained for the CU_{intra} did not fully answer, if the trend converges asymptotically towards a residual value or proportional to $\frac{1}{\sqrt{t}}$. Both models describe the received CU_{intra} data reasonably well. To allow a final statement a study with larger sample sizes and longer coating times is necessary. Furthermore, new findings on the cap-to-band ratio could be obtained from the present work. The ratio changes from values below 1 to values above 1 over coating time. This implicates, that a higher coating thickness at the tablet cap was only observed for higher coating times. This study helped to gain new knowledge about the uniformity of the coating during the coating process. This knowledge can simplify the estimation of the influence of these critical parameters on the final product quality, as they cannot be monitored by Raman spectroscopy. Because CU_{inter} and CU_{intra} have a high influence on the final product quality, both should be determined for each coating process.

PLSR-models, which are used in an actual pharmaceutical manufacturing environment, should regularly be extended with new data sets. Of course, this is only possible if the X-data and Y-data are known. The aim of the model extension is an increase of the robustness

and the predictive ability of the models. This assumption was tested using six coating batches as a part of a continuous manufacturing process. The PLSR-models were built from a number of one up to five calibration data sets. The prediction results confirmed the assumption that models, which were built with several data sets, show smaller prediction errors. Furthermore, these models were more robust against outliers and intensity shifts, which occurred in individual data sets.

Another aim of this work was the expansion of Raman spectroscopy as a PAT-tool for multi-layer coatings. For this, a total of four batches of caffeine cores were coated with three different coatings. All coatings contained different pigments as Raman-markers. Prediction models were built using two MVDA methods: PLSR and MCR-ALS. The application of the first and the second layer could be predicted with sufficiently small prediction errors by PLSR and MCR-ALS. Here, no superiority of either MVDA method was found. Acceptable prediction errors for the application of the third layer could only be achieved using PLSR-analysis. The predictions by MCR-analysis failed as they led to unacceptable high prediction errors. PLSR predictions were realized in real-time with a time delay below 10 s between the Raman measurements and the prediction of the applied coating mass. The real-time implementation led to a slight increase of the prediction error, therefore some optimizations were applied to the Raman measurements and the spectral analysis. The frequency of the spectral measurements was increased and in addition a spectral moving average was applied to the raw spectra. With regard to the prediction error, a window length of 6 was shown to be superior to a window length of 3. Also these data indicate an improvement of the predictive ability of the models by the implementation of more data sets in the prediction model.

Furthermore, a feasibility study was carried out to prove that the application of a specific coating on different tablet cores can be predicted using the same PLSR-model. Acetylsalicylic acid (ASA), diclofenac and placebo cores were coated with two different coating preparations. The first coating contained TiO_2 in the anatase modification as a strongly Raman active pigment. The second coating contained CaCO_3 , which shows a considerably lower Raman activity. Before model building, differential spectra were built by subtraction of the core spectrum from every inline measured spectrum. As the differential spectra showed different absolute Raman intensities, a normalization step was applied to achieve comparability between the data sets of different tablet cores. The prediction results showed the general possibility of building and application of such

models. The PLSR-models that were based on the normalized differential spectra of the TiO₂-containing coating could predict the coating mass during the coating processes of the other cores with acceptable prediction errors. The prediction of the applied coating mass on ASA cores by the diclofenac model has to be named as the only exception. The data also implied that a more robust normalization method has to be found in future to enable the implementation of this approach in real-time predictions. For the CaCO₃-containing coating, the model building was more challenging and led to higher RMSEP values. Especially during the application on the ASA cores, the Raman signal of CaCO₃ was almost completely covered by the strong core signal. This leads to the conclusion that the combination of a low Raman-active coating with high Raman-active cores limits the applicability of this approach.

TiO₂ is the most commonly used white pigment in coating preparations. The wide use of the pigment is an increasingly subject of criticism, because the pigment showed a tumorigenic effect in several studies. Due to that, the presence of TiO₂ in coating formulations can no longer be taken for granted in the future. Several alternative white coating formulations were compared with a TiO₂-containing formulation. The results should provide a better assessment of the consequences of the prohibition of TiO₂. For all coatings the influence on the opacity of the coated tablets, the disintegration time and the light protection were investigated. In terms of opacity, TiO₂ showed the highest efficiency and effectiveness. None of the alternative white coatings could achieve a comparable opacity. APP117, which contained CaCO₃, showed the highest opacity of the three alternative coating formulations. The results of the disintegration tests showed no relevant influence of the different coating formulations. Regarding light protection, the TiO₂- and the ZnO-containing coating were able to protect the photo-sensitive nifedipine against UVA-radiation. With APP117 and APP123 no sufficient light protection was achieved, which led to a high degradation of nifedipine. In addition, the applied coating mass of all four coatings was monitored by Raman spectroscopy. PLSR-analysis led to small prediction errors for the TiO₂-containing coating. By using the previously introduced optimizations in the frequency of the measurements and the application of a moving average, a RMSEP of 0.97 % could be achieved. It was examined in addition, whether PLSR-models that are based on differential spectra show a higher predictive ability compared to PLSR-models, which are based on the regular preprocessed spectra. By building the PLSR-model with the differential spectra, the RMSEP for the TiO₂-containing

coating could be reduced further to 0.44 %. Only one of three TiO₂-free white coatings could be predicted with acceptable prediction errors by PLSR-analysis. It was the CaCO₃-containing ready-to-use mixture APP117. As for the TiO₂-containing coating, the PLSR-model, which was based on the differential spectra, could predict the application of APP117 with a smaller RMSEP than the model, which was built with the regular spectra (1.89 % vs. 2.06 %). The ZnO-containing coating and APP123 did not show a sufficient Raman activity, this is why no usable PLSR-models could be built for these data sets. In addition, the influence of the window length of the moving average was investigated with the data of the TiO₂-containing coating and an optimal window size was determined. The optimal window size for the PLSR-model that was built with the regular spectra was found to be 15, whereas a window size of 18 was shown to be optimal for the PLSR-model based on the differential spectra.

In summary, the results of this work have demonstrated that PLSR-analysis is the preferred MVDA method for the prediction of the applied coating mass during coating processes. Especially for multi-layered coatings, PLSR-analysis showed superiority over MCR-analysis. Furthermore, the enhancement in robustness and predictive ability of PLSR-models by the implementation of more calibration data sets in the PLSR-model was demonstrated. Prediction results could also be optimized by a higher measuring frequency and the implementation of a spectral moving average. The optimal window size of the moving average should be determined for each coating process individually during the model building procedure. The predictive ability of PLSR-models could also be increased by the use of the differential spectra for model building. Here, a sufficient Raman activity of the coating has to be named as a necessary condition. CU_{inter} and CU_{intra} cannot be investigated during Raman spectroscopic measurements. The investigations, which were carried out for both quality attributes, led to a better understanding in this field. Nevertheless, the determination of CU_{inter} and CU_{intra} is always recommended, when using Raman spectroscopy as a PAT-tool to control the coating process. The prediction of the application of a coating with an insufficient Raman activity was also shown as a limitation for the use of Raman spectroscopy as a PAT-tool. Another limitation, which makes the practical applicability difficult, is the complex and time-consuming model building procedure. To facilitate this in the future, the feasibility of building a PLSR-model for a specific coating, which can be used to predict the application of this coating on different cores, was demonstrated. The data, which dealt with the alternative TiO₂-free white

coatings, showed that the replacement of TiO_2 in coating formulation is a significant challenge in different ways. It would complicate the process monitoring by Raman spectroscopy and until now no comparable properties in opacity were achieved by the alternative coating formulations. Regarding light protection however, it was shown that photo-sensitive APIs can be protected by ZnO-containing coatings as well as by TiO_2 -containing coatings.

6 Experimenteller Teil

6.1 Übersicht: Beschichtungsversuche

Tabelle 20 gibt eine Übersicht über alle in dieser Arbeit aufgeführten und diskutierten Beschichtungsversuche.

Tabelle 20: Übersicht über die durchgeführten Beschichtungsversuche mit zugehörigen Versuchsnummern

Versuchsname	Versuch	Versuchsreihe	Versuchsnummer/n
Coating	24 h, klarer Überzug	A1	A1.1, A1.2, A1.3
Uniformity	28 h, klarer Überzug	A2	A2.1, A 2.2, A2.3, A2.4
	12 h, TiO ₂ -haltiger Überzug	A3	A3.1, A3.2
Semi-kontinuierl. Beschichtung	Ibuprofen-Kerne mit TiO ₂ -haltigem Überzug	I1	I1.1, I1.2, I1.3, I1.4, I1.5, I1.6
Mehrschichtige Überzüge	Schicht 1	B1	B1.1, B1.2, B1.3, B1.4
	Schicht 2	B2	B2.1, B2.2, B2.3, B2.4
	Schicht 3	B3	B3.1, B3.2, B3.3, B3.4
Abzug des Kernspektrums	ASS Kerne mit TiO ₂ -haltigem Überzug	C1	C1.1, C1.2
	Placebo Kerne mit TiO ₂ -haltigem Überzug	C2	C2.1, C2.2
	Diclofenac Kerne mit TiO ₂ -haltigem Überzug	C3	C3.1, C3.2
	ASS Kerne mit APP117	D1	D1.1, D1.2
	Placebo Kerne mit APP117	D2	D2.1, D2.2
	Diclofenac Kerne mit APP117	D3	D3.1, D3.2
Alternativen zu TiO₂-Zerfall	Placebo Kerne mit rotem Überzug	M1	M1.1, M1.2, M1.3
	ASS Kerne mit TiO ₂ -haltigem Überzug	G	G1.1
	ASS Kerne mit ZnO-haltigem Überzug		G2.1
	ASS Kerne mit APP117		G3.1
	ASS Kerne mit APP123		G4.1
Alternativen zu TiO₂-Deckvermögen	rote Kerne mit TiO ₂ -haltigem Überzug	H	H1.1
	rote Kerne mit ZnO-haltigem Überzug		H2.1
	rote Kerne mit APP117		H3.1
	rote Kerne mit APP123		H4.1

Alternativen zu TiO₂-Raman	Placebo Kerne mit TiO ₂ -haltigem Überzug	P	P1.1, P1.2
	Placebo Kerne mit ZnO-haltigem Überzug		P2.1, P2.2
	Placebo Kerne mit APP117		P3.1, P3.2
	Placebo Kerne mit APP123		P4.1, P4.2

6.2 Materialien

6.2.1 Zusammensetzung der Überzugsformulierungen

Die Zusammensetzungen aller für diese Arbeit verwendeten Überzugsformulierungen sind in Tabelle 21 angegeben.

Tabelle 21: Zusammensetzung der Überzugsformulierungen

Versuch/e	Anteil/ %	Substanz	Hersteller
A1.1, A1.2, A1.3,	12	Kollicoat® IR	BASF SE
A2.1, A2.2, A2.3	88	demineralisiertes Wasser	Hausleitung HHU
A3.1, A3.2	12	Kollicoat® IR	BASF SE
	3	TiO ₂ (Anatas)	KRONOS Worldwide
	85	demineralisiertes Wasser	Hausleitung HHU
I1.1, I1.2, I1.3,	15	Kollicoat® IR Sunset Yellow	BASF SE
I1.4, I1.5, I1.6	85	demineralisiertes Wasser	Hausleitung L. B. Bohle
B1.1, B1.2, B1.3, B1.4	15	Kollicoat® IR	BASF SE
	3	TiO ₂ (Rutil)	Junsei Chemical Co.
	0,5	Natriumlaurylsulfat	Caesar & Loretz GmbH
	81,5	demineralisiertes Wasser	Hausleitung HHU
B2.1, B2.2, B2.3,	20	AquaPolish® P weiß 712.02 E	Biogrund GmbH
B2.4, C1.1, C1.2,	2	Propylenglykol	Caesar & Loretz GmbH
C2.1, C2.2, C3.1, C3.2	78	demineralisiertes Wasser	Hausleitung HHU
B3.1, B3.2, B3.3,	13	AquaPolish® P rot	Biogrund GmbH
B3.4, M1.1, M1.2, M1.3	87	demineralisiertes Wasser	Hausleitung HHU
D1.1, D1.2, D2.1,	15	AquaPolish® P white 014.117	Biogrund GmbH
D2.2, D3.1, D3.2,	85	demineralisiertes Wasser	Hausleitung HHU
G3.1, H3.1, P3.1, P3.2			
G1.1, H1.1, P1.1, P1.2	15	Kollicoat® IR	BASF SE
	3	TiO ₂ (Anatas)	KRONOS Worldwide
	0,5	Natriumlaurylsulfat	Caesar & Loretz GmbH
	81,5	demineralisiertes Wasser	Hausleitung HHU

Experimenteller Teil

G2.1, H2.1, P2.1, P2.2	15	Kollocoat® IR	BASF SE
	3	ZnO	
	0,5	Natriumlaurylsulfat	Caesar & Loretz GmbH
	81,5	demineralisiertes Wasser	Hausleitung HHU
G4.1, H4.1, P4.1, P4.2	15	AquaPolish® P white 014.123	Biogrund GmbH
	85	demineralisiertes Wasser	Hausleitung HHU

Bei Kollocoat® IR handelt es sich um ein Polyvinylalkohol-Polyethylenglykol-Copolymer. Es wird als schnelllöslicher Filmbildner in Überzugsformulierungen eingesetzt.

Kollocoat® IR Sunset Yellow ist eine farbige schnellfreisetzende Fertigmischung. Sie besteht aus Kollocoat® IR, Kollidon® VA 64, TiO₂, Kaolin, Natriumlaurylsulfat und Gelborange S. Kollidon® VA 64 ist ein Polyvinylpyrrolidon-Polyvinylacetat Copolymer.

AquaPolish® P weiß 712.02 E ist eine magensaftresistente Fertigmischung, welcher zur Herstellung der Filmformulierung lediglich ein Weichmacher und demineralisiertes Wasser zugesetzt werden muss. Die Mischung enthält ein Copolymer aus Methacrylsäure und Ethylacrylat als magensaftresistenten Filmbildner. Außerdem ist Carboxymethylcellulose-Natrium, Polyethylenglykol, Talkum, Siliciumdioxid und TiO₂ in der Anatas-Modifikation enthalten.

Bei AquaPolish® P white 014.117 handelt es sich um eine TiO₂-freie weiße Überzugsformulierung. Das Pulver enthält neben Hydroxypropylmethylcellulose und Hydroxypropylcellulose als Filmbildner Polyethylenglykol, CaCO₃ und Dicalciumphosphat.

AquaPolish® P white 014.123 enthält ebenfalls Hydroxypropylmethylcellulose und Hydroxypropylcellulose als Filmbildner. Zusätzlich sind hier mikrokristalline Cellulose (MCC), Glycerin, Magnesiumcarbonat und Dicalciumphosphat enthalten.

Die Chargenbezeichnungen der verwendeten Überzugszubereitungen und der zugesetzten Hilfsstoffe sind in Tabelle 22 angegeben.

Tabelle 22: Chargenbezeichnungen der Überzugszubereitungen und der zugesetzten Hilfsstoffe

Substanz	Chargenbezeichnung
Kollocoat® IR	89286236WO
Kollocoat® IR Sunset Yellow	91117068EO
TiO ₂ (Anatas)	15355107
TiO ₂ (Rutil)	2016B1182
Natriumlaurylsulfat	15344512
AquaPolish® P weiß 712.02 E	7051003-L
Propylenglykol	18064914
ZnO	2016080091/ 01
AquaPolish® P white 014.117	9052001- L, 9052002-L
AquaPolish® P white 014.123	9050805-L, 9052002-L
AquaPolish® P rot	8082002-L

6.2.2 Zusammensetzung der verwendeten Kerne

Tabelle 23: Zusammensetzung der Tablettenkerne

Kerne	Anteil/ %	Substanz	Hersteller	Versuch/e
Placebo 1	66,3	Lactose (Tablettose® 80)	Molkerei MEGGLE Wasserburg GmbH & Co. KG	A1.1, A1.2, A1.3, A2.1, A2.2, A2.3,
	33,2	MCC (Vivapur® 102)	JRS PHARMA GmbH & Co. KG	A3.1, A3.2
	0,5	Magnesiumstearat	Peter Greven GmbH & Co. KG	
Placebo 2	99	Dicalciumphosphat-Anhydrat (DI-CAFOS® 150)	Chemische Fabrik Budenheim KG	C2.1, C2.2, D2.1, D2.2
	1	Magnesiumstearat	Peter Greven GmbH & Co. KG	
Placebo 3	48,5	Lactose (Tablettose® 80)	Molkerei MEGGLE Wasserburg GmbH & Co. KG	M1.1, M1.2, M1.3, P1.1, P1.2, P2.1,
	49,5	MCC (Avicel® PH-102)	FMC Corporation	P2.2, P3.1,
	0,5	Magnesiumstearat	Peter Greven GmbH & Co. KG	P3.2, P4.1, P4.2
Coffein	10	Coffein-Anhydrat	k.A.	B1.1, B1.2,
	49,5	MCC (Avicel® PH-102)	FMC Corporation	B1.3, B1.4,
	40	Lactose	Rottendorf Pharma GmbH	B2.1, B2.2, B2.3, B2.4,
	1	Magnesiumstearat	Peter Greven GmbH & Co. KG	B3.1, B3.2, B3.3, B3.4
Ibuprofen	67,2	Ibuprofen	BASF SE	I1.1, I1.2,
	12,4	Crosscarmellose- Natrium (Vivasol®)	JRS PHARMA GmbH & Co. KG	I1.3, I1.4,

	4,5	Hydroxypropylcellulose	Nippon Soda	
	13,5	Dicalciumphosphat-Anhydrat (DI-CAFOS® 150)	Chemische Fabrik Budenheim KG	
	0,4	Siliciumdioxid (Aerosil® 200)	Evonik	
	2	Natriumstearyl-fumarat (PRUV®)	JRS PHARMA GmbH & Co. KG	
ASS	62,1	Acetylsalicylsäure	Shandong Xinhua Pharmaceutical Co.	C1.1, C1.2, D1.1, D1.2,
	6,9	Maisstärke	Shandong Xinhua Pharmaceutical Co.	G1.1, G2.1, G3.1, G4.1
	30	MCC (Vivapur® 102)	JRS PHARMA GmbH & Co. KG	
	1	Natriumstearyl-fumarat (PRUV®)	JRS PHARMA GmbH & Co. KG	
Diclofenac	12,5	Diclofenac-Natrium	Unique Chemicals	C3.1, C3.2, D3.1, D3.2
	36,5	Lactose (FlowLac® 100)	Molkerei MEGGLE Wasserburg GmbH & Co. KG	
	50	MCC (Sanaq® 102)	Pharmatrans-Sanaq AG	
	1	Magnesiumstearat (Par-teck® LUB MST)	Merck KGaA	
Nifedipin	5	Nifedipin, mikronisiert	Bayer Schering Pharma AG	H1.1, H2.1, H3.1, H4.1
	33	MCC (Sanaq® 102)	Pharmatrans-Sanaq AG	
	59	Lactose (FlowLac® 100)	Molkerei MEGGLE Wasserburg GmbH & Co. KG	
	1	Magnesiumstearat (Par-teck® LUB MST)	Merck KGaA	

Die drei Placebo-Formulierungen wurden zur Verfügung gestellt. Dabei wurden die Placebo-Kerne 1 und 3 sowie die Coffein-Kerne von der Firma L.B. Bohle zur Verfügung gestellt. Die Placebo Kerne 2 wurden während eines APV-Tablettierseminars hergestellt und im Anschluss dem Institut zur Verfügung gestellt. ASS und Maisstärke für die Herstellung der ASS-Kerne wurden als Gemisch (90:10) zur Verfügung gestellt. Die Herstellung der Diclofenac-, ASS- und Nifedipin-Kerne ist in Abschnitt 6.3.1 beschrieben. Die Ibuprofen-Kerne wurden durch einen kontinuierlichen Tablettierprozess mit Granulation durch Walzenkompaktierung hergestellt. Dieser wird hier nicht genauer beschrieben, für detaillierte Informationen sei auf die Dissertation von Haress Mangal verwiesen [147]. Die Chargenbezeichnungen der verwendeten Hilfsstoffe für die selbst hergestellten Tabletten sind in Tabelle 24 gelistet. Da es sich bei Acetylsäure und

Maisstärke um ein fertiges Gemisch handelte, welches von der Firma L.B. Bohle zur Verfügung gestellt wurde, sind die Chargen hier nicht bekannt.

Tabelle 24: Chargenbezeichnungen der verwendeten Tablettier-Hilfsstoffe

ASS	Acetylsalicylsäure	Charge unbekannt
	Maisstärke	Charge unbekannt
	MCC (Vivapur [®] 102)	56102185322
	Natriumstearylfumarat (PRUV [®])	1943
Diclofenac	Diclofenac-Natrium	118-12765
	Lactose (FlowLac [®] 100)	2003100922
	MCC (Sanaq [®] 102)	237300
	Magnesiumstearat (Pardeck [®] LUB MST)	K42017563
Nifedipin	Nifedipin, mikronisiert	BXA4S1B
	MCC (Sanaq [®] 102)	237300
	Lactose (FlowLac [®] 100)	2003100922
	Magnesiumstearat (Pardeck [®] LUB MST)	K42017563

6.2.3 Eigenschaften der verwendeten Kerne

Alle verwendeten Kerne wurden hinsichtlich der Eigenschaften Friabilität, Bruchkraft, Durchmesser, Höhe, Steghöhe und Masse untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 25 angegeben. Die experimentelle Bestimmung der aufgeführten Eigenschaften wird detailliert in 6.4.10 beschrieben. Die Friabilität aller Kerne lag deutlich unter der vom Arzneibuch geforderten Grenze von 1 %.

Tabelle 25: Eigenschaften der verwendeten Kerne. (n=20, $\bar{x} \pm$ relative Standardabweichung)

Kerne	Durchmesser / mm	Höhe / mm	Steghöhe / mm	Masse / mg	Druckfestigkeit / MPa
Placebo 1	8,01 ± 0,05 %	4,49 ± 0,30 %	3,28 ± 0,20 %	252,2 ± 0,53 %	1,81 ± 2,87 %
Placebo 2	8,05 ± 0,13 %	3,42 ± 0,81 %	2,05 ± 0,34 %	252,4 ± 1,27 %	2,25 ± 9,12 %
Placebo 3	8,04 ± 0,31 %	3,80 ± 0,90 %	2,00 ± 0,37 %	200,9 ± 2,16 %	2,27 ± 10,24 %
Coffein	8,01 ± 0,10 %	3,85 ± 0,71 %	2,04 ± 0,56 %	204,4 ± 1,26 %	3,65 ± 0,56 %
ASS	8,02 ± 0,06 %	4,21 ± 0,95 %	2,80 ± 0,35 %	239,6 ± 1,22 %	1,29 ± 3,80 %
Diclofenac	8,04 ± 0,16 %	4,02 ± 0,42 %	2,02 ± 0,32 %	206,6 ± 0,85 %	1,17 ± 4,79 %
Nifedipin	12,61 ± 0,12 %	6,06 ± 0,20 %	2,44 ± 0,39 %	687,1 ± 1,50 %	
Ibuprofen	8,03 ± 0,08 %	5,76 ± 0,62 %	4,41 ± 0,18 %	299,5 ± 1,51 %	1,94 ± 9,66 %

Die Druckfestigkeit der Nifedipin-Kerne wurde aufgrund des zerstörenden Charakters der Messung und der geringen zur Verfügung stehenden Anzahl an Tabletten nicht untersucht.

6.3 Herstellungsmethoden

6.3.1 Herstellung von Tablettenkernen

6.3.1.1 ASS-Kerne

Die ASS-Kerne wurden durch kontinuierliche Direktverpressung auf der QbCON[®]dc (direct compression) Linie der Firma L.B. Bohle hergestellt. Das Material wurde über einen gravimetrischen Doppelschnecken-Pulverdosierer (GZD 100.12 und GZD 200.12, Gericke AG, Schweiz) in einen kontinuierlichen Mischer (GCM 450, Gericke AG, Schweiz) geführt. Der Mischer wurde mit einer Drehzahl von 120 UpM betrieben. Anschließend wurde das gemischte Material in den Fülltrichter der Tablettenpresse geleitet (XL 200, Korsch AG, Deutschland). Der Rotor war mit 25 Stempeln ausgerüstet. Die Zielmasse der bikonvexen Tabletten betrug 240 mg, bei einem Durchmesser von 8 mm. Als Startwerte wurde die Vorpresskraft auf 8 kN und die Hauptpresskraft auf 21 kN eingestellt. Die Linie wurde mit einer Durchsatzgeschwindigkeit von 27,5 kg/h betrieben. Durch die Integration eines Tablettentesters mit Feedback-Regelung konnte auf Veränderungen in den gemessenen Eigenschaften der Tabletten (Masse, Bruchkraft, Höhe) direkt reagiert werden. Die Prozessparameter wurden dementsprechend während des Prozesses in engem Rahmen angepasst.

6.3.1.2 Diclofenac-Kerne

Zunächst wurden alle Materialien, außer Magnesiumstearat, zusammengegeben und in einem Freifallmischer (L.B. Bohle Maschinen + Verfahren GmbH, Deutschland) für 20 min bei 30 UpM gemischt. Die Ansatzgrößen betragen hier 6 oder 8 kg. Unmittelbar vor dem Verpressen wurde das Magnesiumstearat ergänzt und das gesamte Material erneut für 5 min gemischt. Das Gemisch wurde manuell in den Füllschuh der Tablettenpresse (XM 12, Korsch AG, Deutschland) überführt. Der Rotor war mit 4 Stempelstationen bestückt. Für die bikonvexen Tabletten mit einem Durchmesser von 8 mm wurde eine Zielmasse von 200 mg definiert. Als Startwerte wurden die Vorpresskraft auf 1,2 kN und die Hauptpresskraft auf 9,2 kN eingestellt. Die Presse wurde mit einer Drehzahl von 45 U/min betrieben.

6.3.1.3 Nifedipin-Kerne

Nifedipin, MCC und Lactose wurden für 15 min in einem Turbulamischer (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Schweiz) gemischt. Nach der Zugabe von Magnesiumstearat wurde der Ansatz erneut für 3 min gemischt. Insgesamt betrug die

Ansatzgröße 200 g. Es wurde ein bikonvexer Tablettenstempel mit einem Durchmesser von 12 mm verwendet und ein Zielmasse der verpressten Tabletten von 700 mg definiert. Die Tablettiermischung wurde auf einer Styl'One Evolution (Medelpharm, Frankreich) bei einem Pressdruck von 200 MPa verpresst. Die Tablettengröße wurde aus Gründen der Unterscheidbarkeit gewählt. Sie wurden zusammen mit den roten Kernen in den Versuchen H1.1 bis H4.1 überzogen.

6.3.2 Herstellung der Überzugszubereitungen

Die Zusammensetzung der Überzugszubereitungen ist Tabelle 21 zu entnehmen. Dabei orientierte sich die Menge der hergestellten Zubereitung an der jeweils versprühten Masse. Die Zubereitungen wurden mit einem Überschuss von etwa 25 % hergestellt. Die Herstellung von klaren, pigmentfreien Zubereitungen (Formulierung A) erfolgte durch das schnelle Einstreuen des Filmbildners in vorgelegtes demineralisiertes Wasser. Dabei wurde das Gemisch mittels eines Flügelrührers (Eurostar digital, IKA-Werke GmbH & Co. KG, Deutschland) bei einer Geschwindigkeit von etwa 400-600 UpM gerührt. Die Rührgeschwindigkeit wurde dabei während der Zuführung des Filmbildners so angepasst, dass ein Rührtrichter sichtbar war. Das Gemisch wurde so lange gerührt, bis eine homogene, Luftblasen-freie Lösung vorlag. Vor Beginn des Beschichtungsprozesses wurde das verdunstete Wasser durch Abwiegen ermittelt und anschließend ergänzt. Alle Fertigmischungen, bei denen keine weitere Zugabe eines Hilfsstoffes notwendig war, wurden analog hergestellt (Formulierungen E, F, I). Die Herstellung von Formulierung D unterschied sich nur darin, dass vor der Zugabe der Fertigmischung Propylenglykol mit demineralisiertem Wasser gemischt wurde.

Zur Herstellung der pigmenthaltigen Überzugszubereitungen (Formulierung B, C, G, H) wurde zunächst eine Pigmentsuspension und eine Filmbildnerlösung hergestellt. Der Filmbildner wurde dazu wie oben beschrieben in anteiligem demineralisiertem Wasser gelöst. Das Pigment wurde ebenfalls in anteiliges Wasser gegeben und für mind. 10 min mittels Ultra-Turrax® (TP18/10, IKA-Werke, Deutschland) bei 20000 UpM fein dispergiert. Bei einigen Formulierungen wurde der Pigmentsuspension Natriumlaurylsulfat zugesetzt (Formulierung C, G, H). Dies wurde der Suspension aufgrund der starken Schaumentwicklung erst später zugefügt und für etwa 2 min mittels Ultra-Turrax dispergiert. Die Pigmentsuspension und die Polymerlösung wurden dann bei etwa 400 UpM zusammengegeben und so lange gerührt, bis eine homogene, Luftblasen-freie Suspension vorlag. Auch hier wurde verdunstetes Wasser ergänzt. Alle

Überzugszubereitungen wurden vor und während des gesamten Beschichtungsprozesses bei etwa 200-300 UpM gerührt.

6.3.3 Beschichtungsprozess

Der Großteil der in dieser Arbeit gezeigten Versuche wurde an einem Laborcoater durchgeführt. Für Versuchsreihe I (Ibuprofen-Kerne) wurden die Kerne in einem semi-kontinuierlichen Coater überzogen. Zunächst werden die im Laborcoater durchgeführten Beschichtungsversuche beschrieben.

In den meisten Versuchen wurden die Kerne in einem BFC 5 Laborcoater (L.B. Bohle Maschinen + Verfahren GmbH, Deutschland) überzogen. Alle Kerne wurden vor dem Beschichten in Fraktionen von etwa 200 g mittels Luftstrahlsieb (200 LS-N, Hosokawa Alpine AG, Deutschland) bei einem Unterdruck von 3000 Pa für 15 bis 20 s entstaubt. In dem verwendeten Laborcoater können drei Trommelgrößen verbaut werden. Für alle in dieser Arbeit aufgeführten Versuche wurde die 5 L Trommel verwendet. Der verwendete Sprüharm war mit 2 Düsen ausgestattet, wobei jede Düse von einer peristaltischen Pumpe (Watson-Marlow Fluid Technology Group, UK) versorgt wurde. Die Zweistoffdüsen hatten einen Öffnungsdurchmesser von 1,0 mm (Düsen-Schlick GmbH, Deutschland). Der Abstand des Sprüharms zum Tablettenbett wurde bei allen Versuchen auf 10 cm eingestellt. Dabei wurde er so positioniert, dass das obere Drittel des Tablettenbettes mit der Sprühflüssigkeit besprüht wurde (zwischen 33° und 36°). Der Beschichtungsprozess bestand jeweils aus vier Phasen: Aufwärmen, Überziehen, Trocknen und Abkühlen. Dabei wurden die Prozessparameter in Abhängigkeit von der versprühten Überzugszubereitung gewählt. Während der Aufwärmphase wurden die Kerne so lange beheizt, bis die Ablufttemperatur einen Grad über der gewünschten Ablufttemperatur lag. Dann wurde der eigentliche Beschichtungsprozess gestartet. In Tabelle 26 sind die jeweiligen Prozessparameter für die Sprühphase angegeben.

Tabelle 26: Überblick über die ausgewählten Prozessparameter während der Beschichtungsversuche im BFC 5.

Versuch/e	Zuluft- temperatur / °C	Abluft- temperatur / °C	Trommel- geschwindigkeit / UpM	Sprührate / g/min	versprühte Masse / g
A1.1, A1.2, A1.3	59-55	39-41	15	7-8	
A2.1, A2.2, A2.3, A3.1, A3.2	59-55	39-41	16	7-8	
B1.1, B1.2, B1.3, B1.4	59	41	15	7-8	634
B2.1, B2.2, B2.3, B2.4	50	33	16	11-12	1777 (2.1, 2.2) 1418 (2.3, 2.4)
B3.1, B3.2, B3.3, B3.4	59	41	16	7-8	798
C1.1, C1.2, C2.1, C2.2, C3.1, C3.2	50	33	16	11-12	1373
D1.1, D1.2, D2.1, D2.2, D3.1, D3.2	60	41	16	11-12	1330
G1.1, H1.1	61	41	16	11-12	1510
G2.1, H2.1	61	41	16	11-12	1510
G3.1, H3.1	62	41	16	11-12	1862
G4.1, H4.1	62	41	16	11-12	1862
M1.1, M1.2, M1.3	60	40	16	11-12	876
P1.1, P1.3	58	40	15	7-8	647
P2.1, P2.2	58	40	15	7-8	647
P3.1, P3.2	58	41	16	11-12	1330
P4.1, P4.2	58	41	16	11-12	1330

Für alle Überzüge betrug der Zuluftdurchsatz während dieser Phase $100 \text{ Nm}^3/\text{h}$ und der Unterdruck 100 Pa . Die Zulufttemperatur wurde im Laufe des Prozesses angepasst, um die Ablufttemperatur konstant zu halten. Die Chargengröße der nicht überzogenen Kerne betrug zwischen 3500 und 3800 g . Da von den Nifedipin-Kernen nur eine geringe Anzahl zur Verfügung stand, wurden diese zusammen mit den roten Kernen in den Versuchen H1.1 bis H4.1 überzogen. Dabei wurden jeweils 15 Nifedipin-Kerne mit den roten Kernen auf 3800 g eingewogen und in die Coartrottel überführt. In der sich anschließenden Trocknungsphase wurden die überzogenen Tabletten für 10 bis 15 min bei einer etwas niedrigeren Zulufttemperatur und geringer Umdrehungsgeschwindigkeit der Trommel (2 UpM) getrocknet. Während der Abkühlphase wurde die Zulufttemperatur auf 25 °C eingestellt und der Zuluftdurchsatz auf $150 \text{ Nm}^3/\text{h}$ erhöht.

Die Ibuprofen-Tabletten, welche zuvor in einem kontinuierlichen Prozess hergestellt wurden, wurden in dem semi-kontinuierlichen Coater KOCO 25 (L.B. Bohle Maschinen + Verfahren GmbH, Deutschland) überzogen. Hier wurden die Tabletten im Coater bei einer Umdrehungsgeschwindigkeit von 2 UpM und einem Unterdruck von 100 Pa für 2 min vor jedem Prozess im Coater entstaubt. Die Überzugszubereitung wurde über sechs peristaltische Pumpen (Watson-Marlow Fluid Technology Group, UK) in einen Sprüharm gefördert und mit sechs Düsen (Öffnungsdurchmesser von 1,0 mm, Düsen-Schlick GmbH, Deutschland) auf das Tablettenbett aufgetragen. Der Sprühwinkel wurde auf 45 ° eingestellt. Die Trommel wurde jeweils mit etwa 10 kg Kernen beladen. Die Prozessparameter der Versuche im KOCO 25 sind in Tabelle 27 aufgeführt. Für alle Überzüge betrug der Zuluftdurchsatz während des Sprühens 600 Nm³/h und der Unterdruck 100 Pa. Um die Ablufttemperatur konstant zu halten, wurde die Zulufttemperatur im Laufe des Prozesses angepasst. Die Aufwärmphase betrug zwischen 5 und 10 min, die Kerne wurden nach dem Überziehen nur für 3 bis 5 min getrocknet. Außerdem wurde auf eine Abkühlphase verzichtet. Dies war notwendig, da der gesamte Beschichtungsprozess innerhalb einer Stunde ablaufen musste, was dem Durchsatz der kontinuierlichen Verpressung (10 kg/h) entsprach. Der Verzicht auf die Abkühlphase bei dem verwendeten schnellfreisetzenden Überzug ist als unkritisch einzuschätzen.

Tabelle 27: Überblick über die ausgewählten Prozessparameter während der Beschichtungsversuche im KOCO 25.

Versuch/e	Zulufttemperatur / °C	Ablufttemperatur / °C	Trommelgeschwindigkeit / UpM	Sprührate / g/min
II.1, II.2, II.3, II.4, II.5, II.6	57	39-41	12	45-46

Die jeweils versprühte Menge an Überzugszubereitung richtete sich nach der Überzugszubereitung und der erwarteten CPE. Allgemein wurde für den Auftrag des TiO₂-haltigen schnellfreisetzenden Überzugs ein Massenzuwachs von 3 % in Bezug auf die Tablettenmasse angestrebt. Für die TiO₂-freien weißen Überzugsformulierungen wurde ein Massenzuwachs zwischen 5 und 7 % angestrebt. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde in der Versuchsreihe „Alternativen zu TiO₂, Deckvermögen“ für alle Überzugszubereitung ein höherer Massenzuwachs von 7 % erzielt. Der magensaftresistente Überzug wurde mit einem Ziel-Massenzuwachs von 8-10 % aufgetragen.

6.3.4 Herstellung von Filmen

Zur Bestimmung der Dichte der Filmschicht wurden von allen Überzugszubereitungen Filme ausgezogen. Die Herstellung der Filme erfolgte nach der sog. „solvent casting“-Methode [148, 149]. Die Filme wurden auf einer Filmziehbank (Coatmaster 510, Erichsen, Deutschland) mit einer beheizbaren Vakuumplatte ausgezogen. Dabei wurde die Temperatur der Platte je nach Überzugszubereitung auf die während des Beschichtungsprozesses angestrebte Ablufttemperatur eingestellt. Auf der temperierten Saugplatte wurde ein Polyamid-beschichteter Trägerfilm (Mediflex Type XM-AMWL (45/105), Amcor, Australien) mittels Vakuum fixiert. Die Filmzubereitung wurde langsam ausgegossen und mittels einer Rakel (Filmziehgerät Multicoater 411, Erichsen, Deutschland) zu einem Film ausgezogen. Die Höhe der Rakel wurde auf eine Nassfilmdicke von 800 μm eingestellt. Dabei betrug die Rakelgeschwindigkeit 6 mm/s. Der Film verblieb so lange auf der Platte, bis er vollständig getrocknet war. Dabei lag die Trocknungszeit zwischen 20 und 30 min.

6.4 Analytische Methoden

6.4.1 Methoden zur Schichtdickenbestimmung

6.4.1.1 Mikro Computertomographie (X μ CT)

Die Filmdicke der beschichteten Tabletten aus Versuch A1.3 wurde mittels Mikro Computertomographie (CT alpha, Procon X-Ray, Deutschland) bestimmt. Es wurden jeweils drei Tabletten für jeden Probenzeitpunkt vermessen. Dabei wurden bei jeder Messung 1600 Projektionen bei einer Auflösung von 5 μm pro Voxel durchgeführt. Die Spannung der Röntgenröhre betrug 80 kV und die Stromstärke 60 μA . Zur Rekonstruktion der Bilder wurde die VG Studio Software (Volume Graphics, Deutschland) verwendet. Die im Folgenden beschriebene Auswertung erfolgte nur anhand der oberen Tablettenhälfte. Dies ist mit dem hohen Rechenaufwand zu begründen. Da es sich um symmetrische Tabletten handelt, ist davon auszugehen, dass die Verteilung der Filmdicke der einen Tablettenhälfte als repräsentativ für die gesamte Tablette angesehen werden kann. Zur Visualisierung und Separation der oberen Hälfte wurde die Avizo Fire 9.7 Software (Thermo Fisher Scientific, USA) verwendet. Vor der Separation der oberen Hälfte wurde die Steghöhe jeder Tablette individuell bestimmt. Dann wurde die Tablette jeweils in der Mitte des Steges geteilt und nur die obere Hälfte wurde zur Auswertung weiterverwendet.

Im Anschluss wurde ein dreidimensionaler bilateraler Filter auf die Bilder angewendet. Kern und Filmschicht wurden anhand ihrer unterschiedlichen Grauwerte separiert.

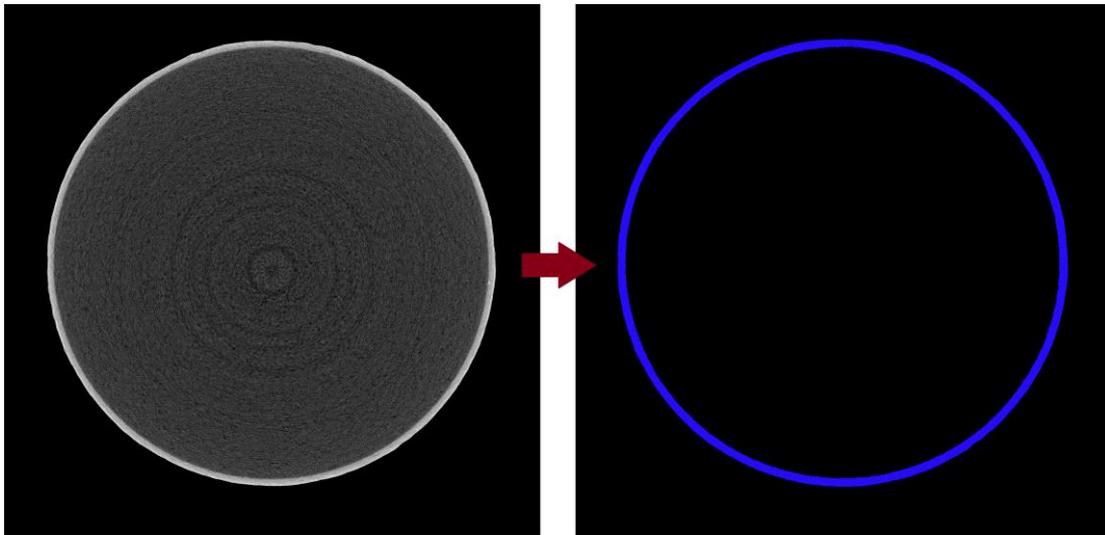


Abbildung 46: Links: Original-Graubild eines horizontalen Schnittes nach einer Beschichtungszeit von 8h. Rechts: horizontaler Schnitt durch den separierten Überzug der gleichen Tablette.

Der Separation schloss sich ein Dilatationsschritt über eine Größe von 11 Pixeln an. Die erfolgreiche Separierung des Überzugs wurde anhand der Betrachtung der originalen Grauwert-Bilder sorgfältig überprüft. So wurde der separierte Überzug jeder Tablette anhand mehrerer Schnitte durch die Tablette mit dem Originalbild verglichen. Dabei konnten Überzug und Tablettenkern im Graubild deutlich voneinander differenziert werden (siehe Abbildung 46, links). Nur wenn der separierte Überzug in keinem der Schnitte vom Originalbild abwich, wurde die Separation als erfolgreich und abgeschlossen angesehen. Abbildung 47 zeigt beispielhaft die 3D-Visualisierung einer separierten Filmschicht, wobei diese zur besseren Darstellung blau gefärbt wurde.

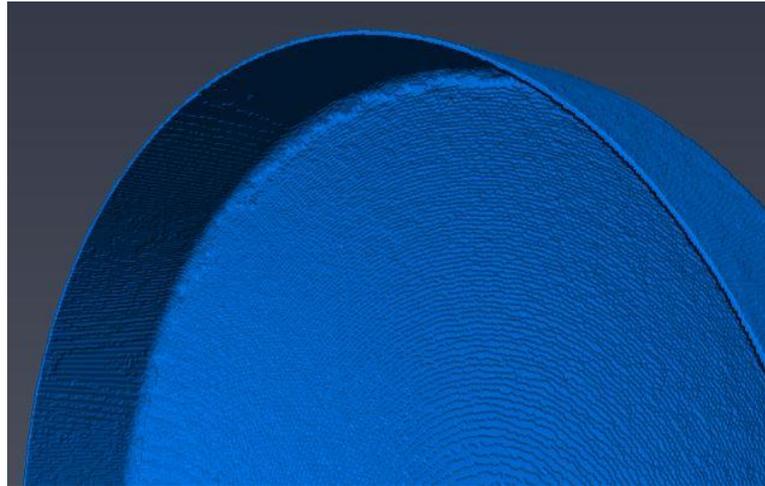


Abbildung 47: 3D-Visualisierung der separierten Filmschicht (dargestellt in blau).

Die Schichtdicke des separierten Überzugs wurde anschließend nach dem Algorithmus von Hildebrand und Rüegeberger [150] berechnet. Dabei wurde die lokale Dicke für jeden Voxel als der Durchmesser der größten Kugel bestimmt, die besagten Voxel enthielt und vollständig in der Filmschicht lag. Als Ergebnis wurde eine Schichtdicken-Verteilung über die gesamte Tablettenhälfte erhalten, welche in Abbildung 48 exemplarisch für eine Beschichtungszeit von 8 h und 12 h dargestellt ist.

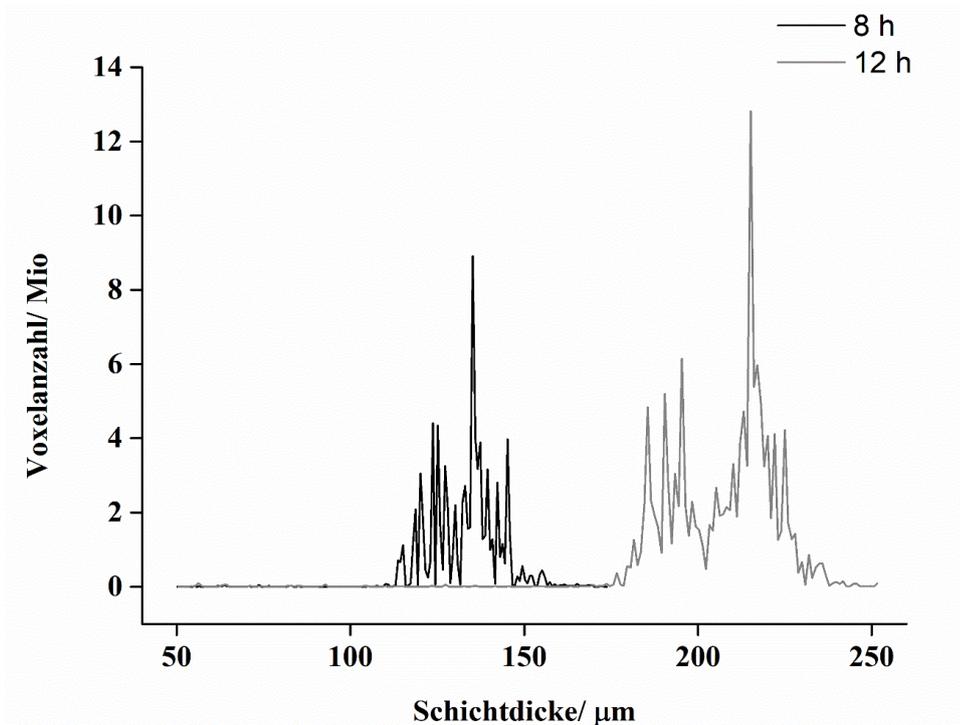


Abbildung 48: Schichtdickenverteilung nach 8 und 12 h, gemessen durch X μ CT

Aus diesen Schichtdickenverteilungen wurden die mittlere Schichtdicke, die absolute Standardabweichung und der Variationskoeffizient der Schichtdicke berechnet. Die

Berechnungen wurden in Python (Python Software Foundation, USA, Version 3.7) durchgeführt. Neben der Schichtdickenverteilung der gesamten oberen Tablettenhälfte konnte auch die Schichtdickenverteilung an Kalotte, Steg und Rand der überzogenen Tablette voneinander differenziert betrachtet werden. Hierfür wurde die bereits segmentierte Filmschicht in die drei Bereiche Kalotte, Steg und Rand zerschnitten (siehe Abbildung 49). Zur Definition der Segmente wurde zunächst eine Ebene durch die Kante des Tablettenkerns gelegt und diese um 100 Voxel (= 500 µm) nach oben und nach unten erweitert. Dieses Volumen wurde als Rand, das Volumen oberhalb des Randes als Kalotte und das unterhalb als Steg bezeichnet und ausgewertet.

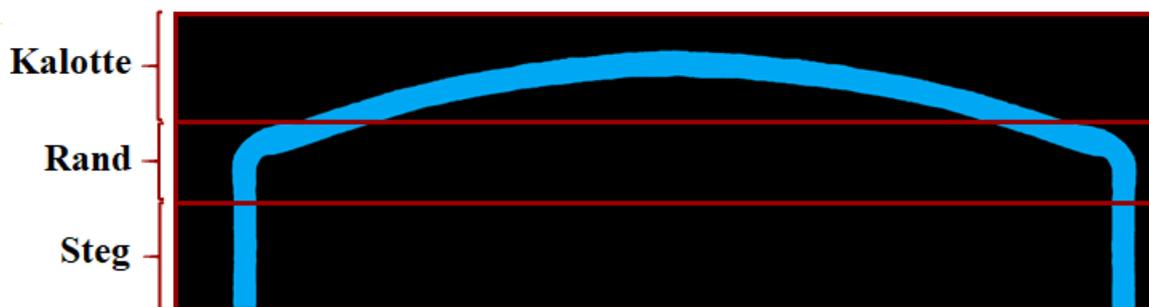


Abbildung 49: Segmentierte Volumina: Kalotte, Rand und Steg

Dann wurden die Schichtdicken wie im Vorigen beschrieben für jeden der Schnitte individuell erneut bestimmt. Das Bild einer halben Tablette nach einer Beschichtungszeit von 8 h bestand beispielsweise aus insgesamt $3,28 \cdot 10^{11}$ Voxeln. Dabei wurden 42 % der Voxel der Kalotte, 34 % dem Steg und 24 % dem Rand zugeordnet.

6.4.1.2 Berechnung der theoretischen Schichtdicke

Die theoretische Schichtdicke ($d_{\text{Überzug}}$) wurde aus dem Gesamtvolumen des Überzugs ($V_{\text{Überzug}}$) und der Gesamtoberfläche aller Tabletten (A_{Gesamt}) berechnet:

$$d_{\text{Überzug}} = \frac{V_{\text{Überzug}}}{A_{\text{Gesamt}}} \quad \text{Gleichung (13)}$$

Das Überzugsvolumen wurde aus der Trockenmasse der Sprühzubereitung ($m_{\text{Überzug}}$) und der Dichte der Filmschicht ($\rho_{\text{Überzug}}$) nach Gleichung 14 berechnet. Die Bestimmung der Filmdichte erfolgte mittels Heliumpyknometrie an gegossenen Filmen und ist in Abschnitt 6.4.2 beschrieben.

$$V_{\text{Überzug}} = \frac{m_{\text{Überzug}}}{\rho_{\text{Überzug}}} \quad \text{Gleichung (14)}$$

Für die Berechnung von A_{Gesamt} wurde zunächst die Gesamtanzahl der Tabletten (N_{Kerne}) berechnet. Dafür wurde die Einwaage aller Tabletten (m_{Gesamt}) und der Mittelwert der Einzelmasse der Kerne (m_{Kern}) gemäß Gleichung 15 herangezogen:

$$N_{\text{Kerne}} = \frac{m_{\text{Gesamt}}}{m_{\text{Kern}}} \quad \text{Gleichung (15)}$$

Um A_{Gesamt} zu berechnen, mussten zunächst die Oberflächen des Stegs (A_{Steg}) und der Kalotte (A_{Kalotte}) berechnet werden. Die zur Berechnung herangezogenen Tablettenmaße sind in Abbildung 50 veranschaulicht. Hier beschreibt r den Tablettenradius, H die Gesamthöhe der Tablette, H_{Steg} die Steghöhe, H_{Kalotte} die Kalottenhöhe und $r_{\text{Wölbung}}$ den Wölbungsradius der Tablettenkalotte.

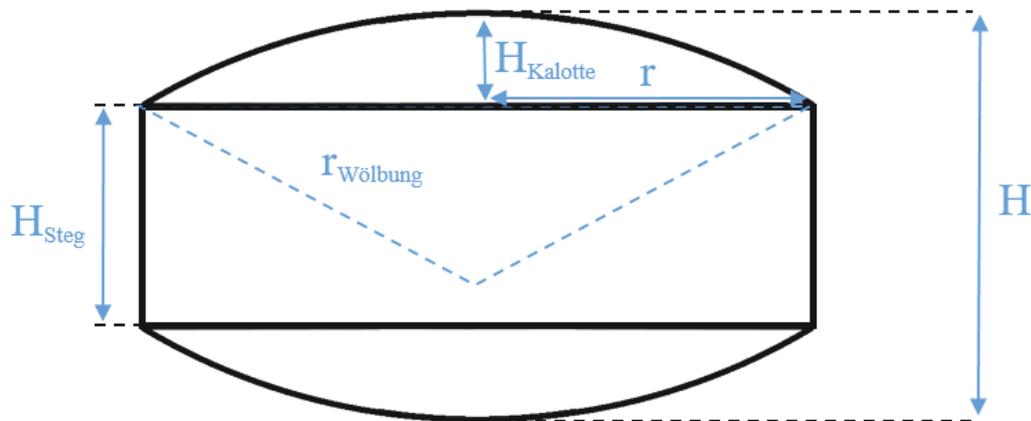


Abbildung 50: zur Berechnung der Schichtdicke herangezogene Tablettenmaße

Die Berechnung der Stegoberfläche erfolgte nach Gleichung 16, die Berechnung der Kalottenoberfläche nach Gleichung 17:

$$A_{\text{Steg}} = 2 * \pi * r * H_{\text{Steg}} \quad \text{Gleichung (16)}$$

$$A_{\text{Kalotte}} = 2 * \pi * r_{\text{Wölbung}} * H_{\text{Kalotte}} \quad \text{Gleichung (17)}$$

$r_{\text{Wölbung}}$ wurde nach Gleichung 18 berechnet:

$$r_{\text{Wölbung}} = \frac{r^2 + H_{\text{Kalotte}}^2}{2 * H_{\text{Kalotte}}} \quad \text{Gleichung (18)}$$

Dabei wurde die Kalottenhöhe folgendermaßen definiert:

$$H_{\text{Kalotte}} = \frac{H - H_{\text{Steg}}}{2} \quad \text{Gleichung (19)}$$

Im Anschluss wurde A_{Gesamt} mittels Gleichung 20 berechnet:

$$A_{\text{Gesamt}} = N_{\text{Kerne}} * (A_{\text{Steg}} + 2 * A_{\text{Kalotte}}) \quad \text{Gleichung (20)}$$

6.4.1.3 Konfokal chromatische Schichtdickenmessung

Die Schichtdicke der überzogenen Kerne aus Versuch A1.2 wurde mittels einer konfokal chromatischen Sonde (CHRocodile S, Precitec, Deutschland) bestimmt. Dabei wurden Kerne der Probenzeitpunkte 120, 180, 240, 480 und 720 min vermessen. Für jeden Probenzeitpunkt wurde eine punktuelle Schichtdicke an Steg und Kalotte von je zehn Tabletten bestimmt. In Abhängigkeit von der Schichtdicke der vermessenen Tablette wurde der 3 mm oder der 300 μm Probenaufsatz der Sonde verwendet. Zur Auswertung wurde die vom Sondenhersteller bereitgestellte Software verwendet (CHRocodikeExplorer 0.98.0.0). Das Messprinzip der verwendeten Sonde ist in Abbildung 51 schematisch dargestellt und soll im Folgenden kurz beschrieben werden.

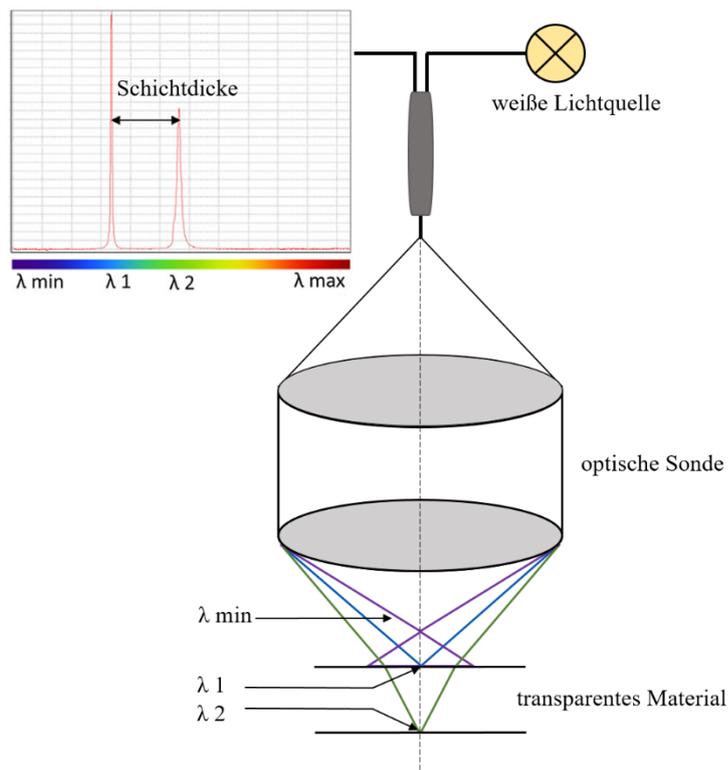


Abbildung 51: Prinzip der Schichtdickenmessung mittels konfokal-chromatischer Sonde, modifiziert nach Niese et al. [151]

Der Messkopf fokussiert zunächst weißes Licht unterschiedlicher Wellenlänge auf die Objektoberfläche. Dabei befindet sich eine Wellenlänge immer im Fokus. Das reflektierte Licht erzeugt in einem Spektrometer bei der reflektierten Wellenlänge einen scharfen Peak. Über diesen Peak kann die Entfernung des Objekts zum Messkopf genau bestimmt werden.

Handelt es sich um ein transparentes Material, so kann auch der Abstand zu einer weiteren Oberfläche bestimmt werden, da auch hier eine reflektierte Wellenlänge zu einem scharfen Peak führt. In Bezug auf die überzogenen Tabletten wurde zunächst ein Peak an der Oberfläche des Überzugs erhalten (λ_1) und anschließend ein zweiter Peak an der Tablettenoberfläche (λ_2). Aus dem Abstand beider Peaks konnte die Schichtdicke des Überzugs bestimmt werden. Auf diese Weise konnte bereits in früheren Studien erfolgreich die Schichtdicke orodispersibler Filme bestimmt werden [151]. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass als Ergebnis eine optische Dicke erhalten wird. Um diese in die absolute Schichtdicke umzurechnen, wird der Brechungsindex des Materials benötigt. Da das Ziel der Schichtdickenbestimmung hier nur ein relativer Schichtdickenvergleich zwischen Filmen der gleichen Zusammensetzung an Steg und Kalotte der Tabletten war, wurde für alle Messungen ein Brechungsindex von 1,0 angenommen. Die bestimmten Dicken sind demnach nicht als absolute Schichtdicken anzusehen.

6.4.2 Heliumpyknometrie

Die Dichte der ausgezogenen Filme (siehe Abschnitt 6.3.4) wurde mittels Heliumpyknometrie (AccuPyc 1330, Micrometrics Instrument Corp., USA) ermittelt. Für die Messungen wurde eine Probenkammer mit einem Volumen von 3,5 cm³ verwendet. Die Filme wurden auf die Probenkammer zugeschnitten, dabei lag die Probenmenge zwischen 0,5 und 1 g pro Messung. Alle Proben wurden in einer Zweifachbestimmung gemessen, wobei jedes Ergebnis den Mittelwert aus fünf Messpunkten darstellt. Die Temperatur wurde während der Messungen konstant bei 25 ± 0,1 °C gehalten. Zur Sicherstellung der Funktionalität des Heliumpyknometers wurden zu Beginn jedes Versuchstages das Volumen der Leerkammer sowie das Volumen einer definierten Metallkugel ermittelt.

6.4.3 Laserdiffraktometrie

Die Partikelgrößenverteilung der Pigmente wurde mittels Laserdiffraktometrie (Mastersizer 3000, Malvern Instruments, Malvern, UK) bestimmt. Hierfür wurden alle Proben dreimal vermessen und mittels der Nassdispersionseinheit dispergiert. Dabei wurde die gemessene Probenmenge so gewählt, dass eine optimale Laserabschattung von etwa 6 % gewährleistet wurde. Eventuelle Agglomerate von Partikeln wurden vor jeder Messung durch den Einsatz von Ultraschall desagglomeriert. Mittels der zugehörigen Software wurde aus den Daten die Partikelgrößenverteilung basierend auf der Mie-Theorie bestimmt. Dabei wurde der Brechungsindex materialabhängig angepasst. Für ZnO wurde

ein Brechungsindex von 2,0034 und für TiO_2 von 2,493 vorgegeben. Da in den Fertigmischungen APP117 und APP123 Dicalciumphosphat enthalten ist, wurde für die Messungen der Brechungsindex von Dicalciumphosphat mit 1,55 vorgegeben. Aus den erhaltenen Verteilungskurven wurden das x10-Quantil und das x50-Quantil berechnet und für die Beschreibung der Partikelgröße herangezogen.

6.4.4 Raman-Spektroskopie

6.4.4.1 Experimenteller Aufbau

In Abhängigkeit vom verwendeten Coater wurden zwei unterschiedliche Raman-Spektrometer verwendet. Abbildung 52 zeigt schematisch den Messaufbau während der inline-Aufnahme der Raman-Spektren im BFC5-Laborcoater. Die Spektren wurden mit einem Raman RXN2™ Hybrid Spektrometer aufgenommen (Kaiser Optical Systems, USA).

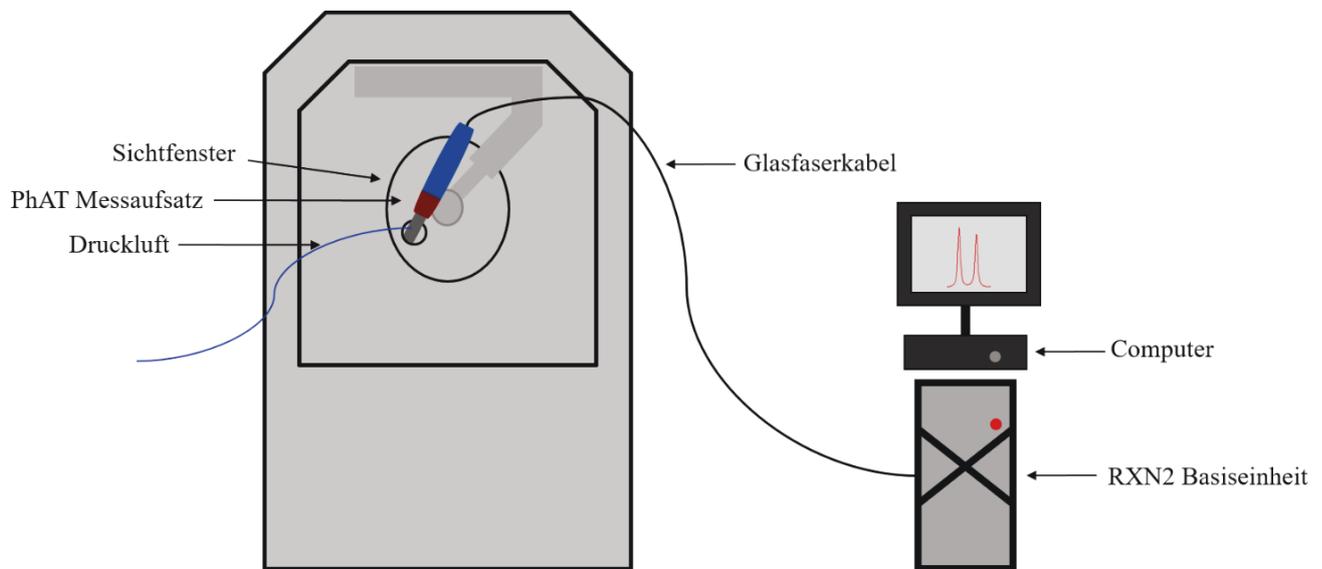


Abbildung 52: Schematischer Messaufbau der Ramanmessungen während des Beschichtungsprozesses

Zur Vergrößerung des gemessenen Probenvolumens wurde eine PhAT Sonde verwendet. Die integrierte Optik erzeugt einen Lichtfleck mit einem Durchmesser von 6 mm. Die Sonde wurde mit Hilfe einer Halterung durch ein Loch im Sichtfenster des Laborcoaters installiert um kontaktfreie Spektren vom Tablettenbett aufzunehmen. Der Winkel in dem die Sonde positioniert wurde, wurde manuell eingestellt und bei allen Messungen möglichst gleich gehalten. Während des Prozesses wurde die Optik der Sonde durch das Umspülen mit Druckluft vor Verschmutzungen geschützt. Dabei konnte die Stärke der Druckluft vor Prozessbeginn nicht auf einen festen Wert, sondern nur manuell eingestellt werden. Der Messabstand zum Tablettenbett betrug zwischen 20 und 25 cm. Der

Messkopf wurde über ein Glasfaserkabel mit dem Spektrometer verbunden. Bei diesem handelte es sich um ein dispersives Raman Spektrometer, welches mit einem 785 nm NIR-Laser ausgestattet ist. Nachdem das gestreute Licht durch einen Spektrographen nach Wellenlänge separiert wurde, erfolgte die Detektion mittels eines luftgekühlten ladungsgekoppelten Detektors (engl. charge-coupled device, CCD). Die Rayleigh-Strahlung wurde zuvor durch einen eingebauten Filter entfernt. Da die Tür des Coaters lichtdurchlässig war und dieses die Raman-Messungen stören würde, wurden alle Messungen im Dunklen unter Ausschluss von Licht durchgeführt.

Die Raman-Messungen am KOCO 25 wurden mit einem RXN4TM Spektrometer (Kaiser Optical Systems, USA) durchgeführt. Dieses war ebenfalls mit einer PhAT-Sonde ausgestattet und entspricht in seinem generellen Aufbau dem RXN2TM Spektrometer. Dieser Coater besitzt in der Rückwand für die Implementierung einer Raman-Sonde vorgesehene Halterung. So war der Einbauwinkel vorgegeben und für alle Messungen gleich. Der Abstand der Sonde zum Tablettenbett betrug hier 14 cm. Da die Tür des KOCO 25 kein Fenster besitzt konnten Raman-Spektren während des Beschichtungsprozesses unter Lichtausschluss aufgenommen werden. Auch hier wurde die Sonde mit Druckluft umströmt und so vor Verschmutzung geschützt, diese wurde ebenfalls manuell geregelt.

Die Aufzeichnung der Spektren erfolgte entweder mittels der zugehörigen Software IC RamanTM (Kaiser Optical Systems, USA) oder der PAT-Datenmanagement-Software SynTQ (Optimal Industrial Automation Ltd, UK), wobei diese nur für Messungen im Laborcoater BFC 5 mittels des RXN2TM Spektrometers verwendet wurde.

6.4.4.2 Messparameter

Die Belichtungszeit wurde für jeden Versuch individuell in Abhängigkeit von der Raman-Aktivität der verwendeten Materialien eingestellt. Dabei betrug sie für Messungen mit dem RXN2TM Spektrometer zwischen 1,5 und 3,5 s und mit dem RXN4TM Spektrometer zwischen 15 und 30 s. Die Spektren wurden in Wellenzahlbereichen zwischen 150 und 1890 cm⁻¹ oder zwischen 200 und 1890 cm⁻¹ mit einer Laserleistung von maximal 400 Watt aufgenommen. Es wurden entweder 2 Spektren zu Beginn jeder Minute aufgenommen und gemittelt oder ein Spektrum alle 10 s aufgenommen. Vor jeder Messung wurde ein Dunkelstromabgleich durchgeführt und ein kosmischer Strahlungsfiler angewendet.

6.4.4.3 Untersuchung der Langzeitstabilität des Raman-Messsignals

Um die Stabilität des Raman-Signals über lange Messzeiten realitätsnah zu untersuchen, wurden Messungen über eine Gesamtdauer von 24 h durchgeführt. Dafür wurde der BFC5 Laborcoater mit 3800 g Placebo-Kernen befüllt, welche bereits mit einem TiO₂-haltigen Überzug beschichtet waren (aus Versuch P1.1). Die Trommel des Coaters drehte sich über die gesamte Dauer von 24 h mit einer Geschwindigkeit von 2 UpM. Die Zulufttemperatur wurde auf 25 °C eingestellt, der Unterdruck in der Trommel betrug 100 Pa und der Zuluftdurchsatz 100 Nm³/h. Alle 3 min wurde ein Spektrum mit einer Belichtungszeit von 3 s aufgenommen. Am Ende des Versuches wurden die Placebo-Kerne erneut gewogen, wobei keine Abweichungen in der Masse zu verzeichnen waren, auch waren keine Rückstände durch Abrieb in der Coatertrommel sichtbar.

6.4.5 Bestimmung der CU_{inter}

6.4.5.1 Auswahl der Prozessdauer und der Probenzeitpunkte

Um den Verlauf der CU_{inter} für eine lange Prozessdauer zu verfolgen, wurde zunächst ein Versuch mit einer Gesamt-Beschichtungsdauer von 24 h durchgeführt (Versuche A1.1, A1.2 und A1.3). Da das angestrebte Plateau der CU_{inter} nach dieser Prozessdauer noch nicht erreicht war, wurden die Kerne in einem zweiten Versuch über eine Gesamtdauer von 28 h beschichtet (Versuch A.2.1, A2.2 und A2.3). Außerdem wurde die Trommelgeschwindigkeit erhöht, siehe Tabelle 26. Zu jedem Probenzeitpunkt musste der Prozess unterbrochen werden und es wurden >100 markierte Kerne entnommen. Die Entnahme der Kerne aller Probenzeitpunkte aus einem einzigen 3500 g Ansatz hätte somit zu einer großen Abnahme des Tablettenbettes geführt und außerdem ein zu häufiges Unterbrechen des Prozesses zur Folge gehabt. Aus diesen Gründen wurden die Versuche in mehrere Chargen mit verschiedener Prozessdauer unterteilt, sodass maximal drei Proben während eines Prozesses entnommen wurden. Versuch A1.1 wurde in drei Chargen mit neun Probenzeitpunkten unterteilt. Versuch A1.2 wurde in drei Chargen mit elf Probenzeitpunkten unterteilt. Eine Übersicht über Prozessdauer und Probenzeitpunkte der Versuche ist in Tabelle 28 zu finden.

Tabelle 28: Übersicht über Gesamtdauer und Probenzeitpunkte der CU_{inter}-Versuchsreihe.

Versuchsreihe	Gesamtdauer/ h	Chargen	Probenzeitpunkte/ min
A1	24	A1.1	30, 60, 90, 120
		A1.2	180, 240, 480
		A1.3	960, 1440
A2	28	A2.1	30, 60, 90, 120
		A2.2	180, 240, 480
		A2.3	720, 960, 1320, 1680

6.4.5.2 Probennahme und Massenanalyse

Durch aufsteigende Nummerierung mit einem Folienstift wurden individuell markierte Tabletten für jede Charge hergestellt (Abbildung 53). Für die Chargen mit vier Probenzeitpunkten wurden 440 Tabletten markiert, für die Chargen mit drei Probenzeitpunkten 330 Tabletten.



Abbildung 53: individuell markierte Kerne für die inter CU-Versuche

Vor dem Überziehen wurden die Tabletten für 12 h bei 60 °C getrocknet. Zum Abkühlen wurden sie in einen Exsikkator überführt. Nach dem Abkühlen wurden die Tabletten in Fraktionen von etwa zehn Tabletten entnommen und die individuelle Tablettenmasse mittels einer Hochpräzisionswaage (MC210 P, Sartorius AG, Deutschland) bestimmt. Die individuell markierten Kerne wurden mit den unmarkierten Kernen in den Coater überführt und der Beschichtungsprozess gestartet. Zu jedem Probenzeitpunkt wurde der Prozess unterbrochen, der Coater geöffnet, und >100 markierte Kerne aus dem Tablettenbett entnommen. Die entnommenen, überzogenen Kerne wurden dann bei 60 °C für 24 h getrocknet und nach dem Abkühlen im Exsikkator erneut gewogen. Die Masse des Überzugs wurde dann für jede Tablette individuell aus der Massendifferenz vor und nach dem Beschichtungsprozess ermittelt.

6.4.5.3 Bestimmung des Wassergehaltes

Um eine Verfälschung der Ergebnisse durch Feuchteunterschiede der Kerne vor und nach dem Beschichtungsprozess auszuschließen, wurde der Trocknungsverlust der Kerne bestimmt. Die Bestimmung erfolgte durch ein Infrarot-Feuchtemessgerät (MA 100, Sartorius AG, Deutschland). Dafür wurden jeweils 5 Kerne gemörsert und der Trocknungsverlust beim Aufheizen auf 90 °C bestimmt. Die nicht überzogenen Kerne und Tabletten der Probenzeitpunkte 30, 60, 240, 480, 960 und 1680 min (Versuchsreihe A2) wurden je dreimal vermessen.

6.4.6 Bestimmung der CU_{intra}

6.4.6.1 Auswahl der Prozessdauer und der Probenzeitpunkte

Die versprühte Überzugssuspension enthielt einen höheren Feststoffanteil, da TiO_2 zur Erhöhung des Kontrastes in den $X\mu CT$ -Bildern zugefügt wurde. Auch führte ein dickerer Film zu einer deutlichen Erhöhung des Rechenaufwandes bei der Bildanalyse. Aus beiden Gründen wurde die Gesamt-Prozessdauer auf 12 h begrenzt. Die Versuchsreihe wurde in zwei Chargen unterteilt. Dabei wurden während des Beschichtungsprozesses der ersten Charge viermal Proben entnommen (30, 60, 120, 180 min) und während der zweiten Charge dreimal (240, 480, 720 min).

6.4.6.2 Bestimmung der CU_{intra} mittels $X\mu CT$

Die Schichtdickenverteilung auf den Kernen nach einer Sprühdauer von 120, 180, 240, 480 und 720 min wurde mittels $X\mu CT$ -Messungen bestimmt. Für jeden Probenzeitpunkt wurden 3 Tabletten vermessen und ausgewertet. Das Vorgehen ist detailliert in Abschnitt 6.4.1.1 beschrieben. Die CU_{intra} wurde durch Berechnung des Variationskoeffizienten aus der erhaltenen Schichtdickenverteilung bestimmt.

6.4.7 Bestimmung des FCR

6.4.7.1 Bestimmung des FCR mittels $X\mu CT$

Die Schichtdickenverteilung konnte mittels $X\mu CT$ separat für Steg, Kalotte und Rand der überzogenen Tabletten bestimmt werden. Das Vorgehen wurde bereits in Abschnitt 6.4.1.1 beschrieben. Aus der mittleren Schichtdicke von Kalotte (\bar{d}_K) und Steg (\bar{d}_S) wurde das Kalotte-Steg-Verhältnis (FCR) gemäß Gleichung 21 berechnet [128]:

$$FCR = \frac{\bar{d}_K}{\bar{d}_S} \qquad \text{Gleichung (21)}$$

Für jeden Probenzeitpunkt wurde das FCR der drei Tabletten berechnet.

6.4.7.2 Bestimmung des FCR mittels konfokal chromatischer Sonde

Wie in Abschnitt 6.4.1.3 beschrieben, wurde die Schichtdicke des Überzugs mittels einer konfokal chromatischen Sonde punktuell am Steg und an der Kalotte vermessen. Das FCR wurde auch hier gemäß Gleichung 21 berechnet. Mittels dieser Methode konnte die Stichprobe für jeden Probezeitpunkt auf zehn Tabletten erhöht werden. Allerdings wird hier im Gegensatz zu der Bestimmung mittels X μ CT nur ein punktueller Wert der optischen Schichtdicke der Tablette erhalten. Durch diese punktuellen Werte können demnach keine Ungleichmäßigkeiten der Schichtdicke auf den einzelnen Tabletten erfasst werden.

6.4.8 Bildanalytische Bestimmung der Deckkraft

6.4.8.1 Messeinstellungen

Zur Bestimmung der Deckkraft verschiedener weißer Überzüge wurden die Kerne nach verschiedenen Probenzeitpunkten und am Ende des Prozesses mittels eines handelsüblichen Computerscanners gescannt (Epson Perfection V800 Photo, Japan). Die Bilder wurden bei einer Auflösung von 300 DPI mit einer Farbtiefe von 48 bit aufgenommen. Es wurde keine Farbkorrektur angewendet. Pro Probenzeitpunkt wurden 40-50 Tabletten vermessen, außerdem wurden jeweils 6 weiße Tabletten als Referenz mitvermessen. Die Tabletten wurden in 5-er Reihen untereinander angeordnet (siehe Abbildung 54). Die Ränder der Scanaufgabe wurden mit weißem Papier abgedeckt.

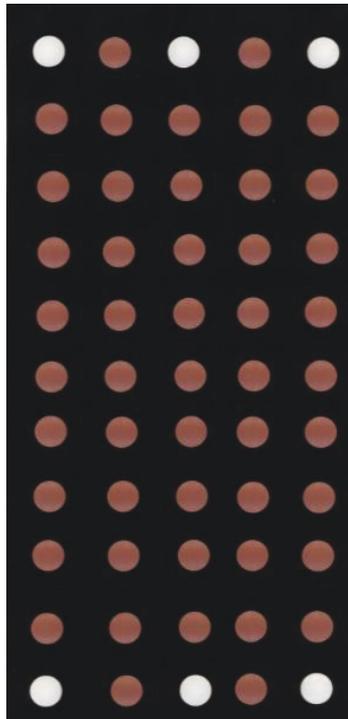


Abbildung 54: Anordnung der Tabletten für die bildanalytische Auswertung mittels Computerscanner.

Da der Scanner nicht geschlossen werden konnte, wurden alle Messungen unter Lichtausschluss durchgeführt. Jeder Scan wurde dreimal durchgeführt und die Mittelung der drei Bilder für die Auswertung herangezogen. So konnte das Signal-Rausch-Verhältnis verbessert werden.

6.4.8.2 Bildauswertung

Die Bildanalyse wurde in Python (Python Software Foundation, USA, Version 3.7) durchgeführt. Dabei wurde auf die OpenCV Bibliothek zurückgegriffen. Die erhaltenen RGB-Farbwerte wurden in die entsprechenden HSV- und Lab-Farbwerte umgerechnet. Im HSV-Farbraum beschreibt H (engl. hue) den Farbton, S (engl. saturation) die Farbsättigung und V (engl. value) den Hellwert. Der V-Wert nimmt Werte zwischen 0 für schwarz und 1 für weiß an. In die Auswertungen dieser Arbeit wurden aus dem HSV-Farbraum der H- und der S-Wert einbezogen. Der Lab-Farbraum beschreibt alle wahrnehmbaren Farben in einem dreidimensionalen Farbraum. Dabei steht der Helligkeitswert L (Luminanz) senkrecht auf der Farbebene a und b. Die a-Koordinate gibt dabei die Farbart und –intensität zwischen Grün und Rot an, die b-Koordinate zwischen Blau und Gelb. Die Luminanz kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen, wobei L=0 für schwarz und L=100 für weiß steht. Im Lab-Farbraum wurden nur die L-Werte direkt zur Auswertung herangezogen, um die Veränderungen in der Helligkeit während des Beschichtens nachzuverfolgen. Zusätzlich wurde der Farbabstand, Delta E, in diesem Farbraum berechnet. Dabei wurde hier der Farbabstand zu Weiß berechnet. Durch die Berechnung von Delta E kann der Farbunterschied quantifiziert werden. Nach EN ISO 11664-4 [152] berechnet sich Delta E zwischen zwei Farben als euklidischer Abstand nach Gleichung 22:

$$\Delta E_{1,2} = \sqrt{(L_1 - L_2)^2 + (a_1 - a_2)^2 + (b_1 - b_2)^2} \quad \text{Gleichung (22)}$$

Die Bildanalyse wurde jeweils für eine Kreisfläche in der Mitte der Tablettenoberseite durchgeführt, wobei die Kreisfläche jeweils der Hälfte der Kalottenoberfläche entspricht. Die OpenCV Auswertung ergab für jede aufgenommene Tablette die HSV- und Lab-Werte. Diese wurden anschließend statistisch mittels Berechnung von Mittelwert, Standardabweichung und Konfidenzintervall (95 %) ausgewertet. Dabei wurde die Richtigkeit der Messungen anhand der Werte der weißen Referenztabletten überprüft.

6.4.9 Bestimmung des Einflusses der Deckkraft auf die Stabilität von Nifedipin-Kernen

6.4.9.1 Lagerung im Lichtschrank

Die eingelagerten Nifedipin-Kerne waren durch einen TiO₂-haltigen Überzug oder einem der drei alternativen TiO₂-freien weißen Überzüge (ZnO-haltig, APP117 oder APP123) vor Lichtexposition geschützt. Nifedipin ist eine aromatische Verbindung vom Dihydropyridin-Typ und zeigt wie andere Vertreter dieser Gruppe eine ausgeprägte Lichtempfindlichkeit [153]. Wie in Abbildung 55 dargestellt, wird Nifedipin unter Lichteinfluss vor allem zu dem Nitrophenylpyridin-Analogon (Verunreinigung A) und dem Nitrosophenylpyridin-Analogon (Verunreinigung B) umgesetzt.

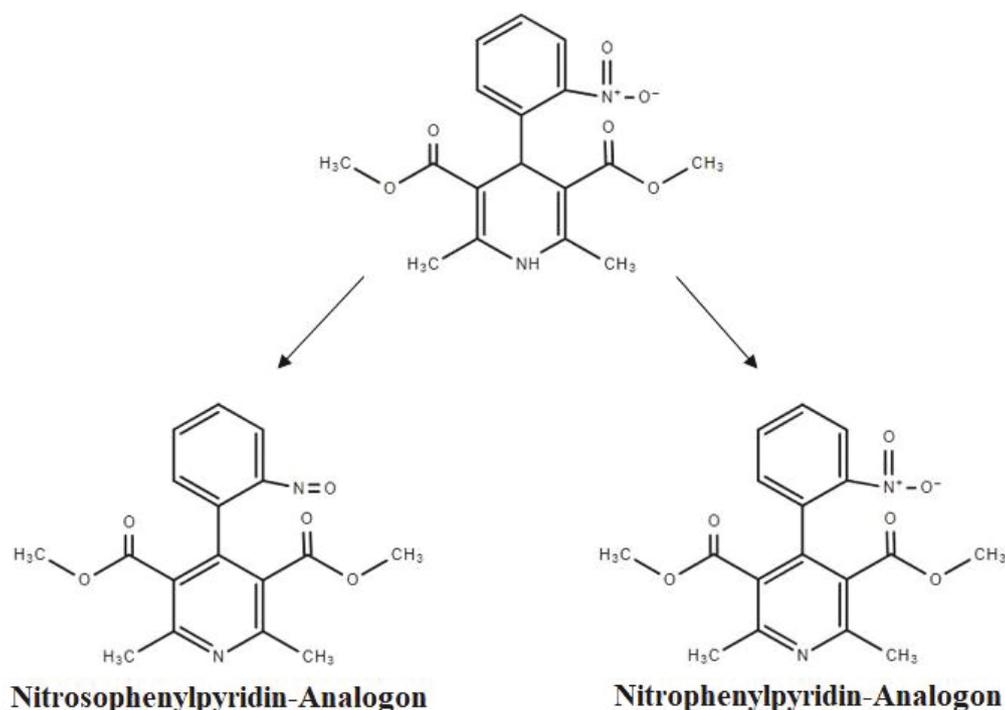


Abbildung 55: Nifedipin-Umsetzung unter Lichteinfluss.

Im festen Zustand zeigt Nifedipin nach Lehto et al. eine maximale Instabilität bei einer Wellenlänge von 455 nm [154]. Der Schutz der vier Überzüge wurde anhand von Stabilitätsversuchen im Lichtschrank bei einer Wellenlänge zwischen 315 und 400 nm durchgeführt. Der Lichtschrank war mit vier Lichtröhren mit einer UVA-Strahlungsleistung von 3,5 W (SUPRATEC 18 W/73, OSRAM GmbH, Deutschland) ausgerüstet. Dabei wurden jeweils 6 Tabletten pro Überzug in den Lichtschrank eingelagert und dort für 2 bzw. 4 Wochen der Bestrahlung mit UV-Licht ausgesetzt. Die Tabletten wurden jede Woche gedreht. Jeweils 3 Kerne wurden nach 2 Wochen und 3 Kerne nach 4

Wochen entnommen und mittels HPLC der Gehalt bestimmt. Außerdem wurde der Gehalt der nicht überzogenen Nifedipin-Kerne nach einer Lagerung von 2 und 4 Wochen im Lichtschrank und nach einer Lagerung von 4 Wochen im dunklen bestimmt.

6.4.9.2 Gehaltsbestimmungen

Die überzogenen und nicht-überzogenen Nifedipin Kerne wurden nach der Entnahme aus dem Lichtschrank gewogen und je ein Kern wurde in 30 ml Fließmittel + 20 ml Methanol gelöst. Dabei bestand das Fließmittel aus 9 Anteilen Acetonitril, 36 Anteilen Methanol und 55 Anteilen destilliertem Wasser. Um den Arzneistoff vollständig zu lösen, wurden die Proben für 20 min im Ultraschallbad behandelt und regelmäßig geschüttelt. Die Vorbereitung der Proben erfolgte unter Lichtausschluss und die gelöste Probe wurde in lichtgeschützte Braunglas-Vials überführt. Es wurden jeweils 3 Tabletten pro Überzugszubereitung untersucht, wobei die Gehaltsbestimmung in der HPLC jeweils dreifach durchgeführt wurde. Dabei erfolgte die Gehaltsanalyse nach Ph. Eur. 2.2.29 [8], welche die Prüfung auf verwandte Substanzen von Nifedipin beschreibt. Die HPLC (VWR Hitachi HPLC, VWR International GmbH, Deutschland) wurde mit einer LiChrospher® RP-18 5 µm Säule (Merck KGaA, Deutschland) ausgestattet. Die erhaltenen Chromatogramme zeigten leichte Verschiebungen des Nifedipin-Peaks zu der im Ph. Eur. angegebenen Retentionszeit. Allerdings konnte Nifedipin anhand einer Kalibrierung mittels der Reinsubstanz eindeutig identifiziert werden. Nach Arzneibuch erfolgt die Identifikation der beiden Abbauprodukte anhand der Zugabe von Referenzlösungen. Diese lagen in den hier durchgeführten Versuchen nicht vor. Das Arzneibuch beschreibt aber, dass zunächst Verunreinigung A und dann Verunreinigung B eluieren. Außerdem wurden in der Literatur [155] relative Retentionszeiten von 0,72 für das Nitrophenylpyridin-Analogon und 0,86 für das Nitrosophenylpyridin-Analogon beschrieben. Die beiden Verunreinigungen wurden in der vorliegenden Arbeit demnach anhand der relativen Retentionszeiten identifiziert. Die Quantifizierung der Verunreinigungen A und B erfolgte anhand des Vergleichs der Peakflächen der Nifedipin-Peaks und der Peakflächen der Abbauprodukte.

6.4.10 Bestimmung der Tabletten-Eigenschaften

6.4.10.1 Zerfall magensaftresistenter Tabletten

Die Magensaftresistenz der überzogenen Tabletten wurde nach Europäischem Arzneibuch überprüft (2.9.1) [8]. Dabei wurde zunächst anhand erster Versuche der notwendige Massenauftrag ermittelt, welcher eine Magensaftresistenz sicherstellt. Dafür

wurden magensaftresistent überzogene Tabletten mit verschiedenen Massenaufträgen geprüft. Nach der Festlegung auf den experimentell bestimmten benötigten Massenauftrag wurde nur noch die Magensaftresistenz am Ende des Prozesses überprüft. Für alle Überprüfungen wurde der Zerfallstest anhand von sechs Tabletten in einem Sotax DT 2 (Sotax AG, Schweiz) durchgeführt. Dabei wurden die Tabletten zunächst für 120 min in 0,1 M Salzsäure getaucht, wobei keine Veränderungen des Überzugs auftreten durften. Anschließend wurde die Salzsäure gegen Phosphatpuffer R ausgetauscht. Die Freisetzungsm Medien wurden vor den Versuchen auf $37 \pm 0,5$ °C vorgeheizt, diese Temperatur wurde während des gesamten Versuches konstant gehalten. Der Zerfall wurde visuell bestimmt.

6.4.10.2 Zerfall schnellfreisetzend überzogener Tabletten

Hier wurde der Einfluss der verschiedenen weißen Überzüge auf die Zerfallszeit der überzogenen ASS-Tabletten (Versuchsreihe G), vor allem im Hinblick auf den erhöhten Ziel-Massenzuwachs, untersucht. Dafür wurden Tabletten aus Versuch G1.1, G1.2, G1.3 und G1.4, mit einem Massenzuwachs von 3, 5 und 7 % auf ihren Zerfall in demineralisiertem Wasser bei $37 \pm 0,5$ °C untersucht. Auch hier wurde die Zerfallszeit anhand von sechs Tabletten in einem Sotax DT 2 durchgeführt und der Zerfall visuell bestimmt.

6.4.10.3 Friabilität

Die Friabilität wurde mit einem Friabilitätstester (Erweka, Deutschland) nach Ph. Eur. 2.9.7 bestimmt [8]. Die Anzahl der Tabletten wurde dabei jeweils so gewählt, dass die Gesamtmasse möglichst nah an der geforderten Gesamtmasse von 6,5 g lag. Der Test wurde jeweils einmal durchgeführt. Die Tabletten wurden nach Durchlaufen des Tests mittels Luftstrahlsieb (200 LS-N, Hosokawa Alpine AG, Deutschland) entstaubt und der Abrieb durch die Differenz der Masse vor und nach dem Test bestimmt.

6.4.10.4 Abmessungen und Masse

Bruchkraft, Durchmesser, Höhe und Masse der Tabletten wurden mittels des Tablettentesters Smart Test50 (Dr. Schleuniger Pharmatron, Schweiz) bestimmt. Dabei wurden für jede Kernart jeweils 20 Tabletten vermessen. Die Bruchkraft wurde nach Fell und Newton durch Berechnung der Druckfestigkeit auf Steghöhe und Durchmesser der Tabletten normiert [156]. Dies ermöglicht die Relativierung der Bruchkraft auf die

Oberfläche der Tablette. Die Steghöhe wurde ebenfalls anhand von 20 Tabletten mittels Schieblehre (Digitaler ABS Messschieber, Mitutoyo Corporation, Japan) gemessen.

6.5 Datenanalyse

6.5.1 Datenaufbereitung und Datenvorbehandlung

6.5.1.1 Ausreißeranalyse

Bei Ausreißern handelt es sich um extreme Werte, die sowohl in den X- als auch in den Y-Daten auftreten können und die vom statistischen Modell abhängig sind [59]. Werden solche abnormen Werte in einem Datensatz festgestellt, muss sichergestellt werden, dass die Gründe für diese nicht durch schwankende Systembedingungen erklärbar sind. Solche Ausreißer sollten im Modell verbleiben, um dieses robuster gegenüber Systemschwankungen zu machen. Handelt es sich um „echte“ Ausreißer, so können die Ausreißer entweder korrigiert oder aus dem Modell ausgeschlossen werden [62]. In dieser Arbeit wurden zur Prüfung auf Ausreißer in den X-Daten zwei Tests herangezogen: der DModX-(engl., Distance to Model in X-Space-) und der Hotellings T^2 -Test. Beide Tests wurden in Simca[®] (Version 13.0.2, Sartorius Stedim Biotech, Sweden) durchgeführt. Der DModX-Test beschreibt, wie gut die Variablen durch das Modell beschrieben werden und ist vor allem zur Suche nach moderaten Ausreißern geeignet. Der Hotellings T^2 -Test ist hingegen eher für starke Ausreißer geeignet. Er kann als eine Verallgemeinerung des Student'schen Zweistichproben-t-Tests zur Analyse mehrerer unabhängiger Variablen angesehen werden. Für den mathematischen Hintergrund der Methoden sei hier auf die entsprechende Literatur verwiesen [63, 157, 158]. Vor dem Ausschluss von Ausreißern aus Modellen wurde jeweils deren Einfluss auf die Vorhersagefähigkeit des Modells überprüft. Wurden ähnliche Ausreißer in Kalibrier- und Test-Datensätzen gefunden, wurden diese auf systembedingte Schwankungen zurückgeführt und nicht aus dem Modell ausgeschlossen. Dies war häufig vor allem zu Beginn der Prozesse der Fall.

6.5.1.2 Vorbehandlung der Spektren

Die SNV-Standardisierung wurde nach Gleichung 9 berechnet. Die Berechnungen wurden in Matlab R 2018b (The MathWorks, USA) durchgeführt. Dafür wurde die Funktion „snv“ aus dem Matlab-Arbeitspaket „Data processing for modeling with the NIR data“ verwendet. Auch die Savitzky-Golay-Glättung wurde in Matlab R 2018b durchgeführt. Dafür wurde die Matlab-Funktion „sgolay“ unter Angabe der Ableitungsordnung und der Fensterbreite verwendet. In dieser Arbeit wurde eine

Ableitungsordnung von 2 gewählt bei einer Fensterbreite zwischen 9 und 21. Die Anwendung eines gleitenden Mittelwertes wurde manuell mittels Matlab R 2018b auf die Spektren angewendet. Dabei wurde der gleitende Mittelwert für Versuchsreihe B über eine Fensterbreite von 3 oder 6 auf die Rohspektren angewendet. Auf Versuchsreihe P wurden gleitende Mittelungen über eine Fensterbreite von bis zu 12 angewendet, auf die Versuche P1.1 und P1.2 wurden die Spektren über eine maximale Fensterbreite von bis zu 24 gemittelt.

Für die Echtzeit-Vorhersagen mittels SynTQ (Optimal Industrial Automation, UK) wurde für die SNV-Vorbereitung das im Programm implementierte Werkzeug „Spectral Data Processor“ verwendet. Hier konnte SNV als Vorbehandlungsmethode und der gewünschte Wellenzahlbereich ausgewählt werden. Die Savitzky-Golay-Glättung und der gleitende Mittelwert konnten in einer Matlab-Umgebung in die Software implementiert werden.

6.5.1.3 Auswahl des spektralen Bereichs für die Modellbildung

Während der Modellerstellung wurde der optimale spektrale Wellenzahlbereich ermittelt, welcher zu den besten Vorhersageergebnissen führte. Spektrenabschnitte mit wenig oder keiner Information wurden nicht in das Modell einbezogen, um so die Informationsdichte des Modells zu erhöhen. Die Ermittlung dieses Optimums erfolgte durch systematische Vorhersagen mittels Modellbildung verschiedener spektraler Bereiche. Dabei wurde der Wellenzahlbereich ausgewählt, welcher die Y-Werte eines unabhängigen Testdatensatzes mit dem kleinsten RMSEP vorhersagen konnte.

6.5.2 Regression der kleinsten Teilquadrate (PLSR)

Die PLSR wurde im Programm Simca[®] (Version 13.0.2, Sartorius Stedim Biotech, Sweden) oder in Matlab R 2018b (The MathWorks, Inc., USA) durchgeführt. In Matlab R 2018b wurde hierfür die Funktion „plsregress“ verwendet. Diese Funktion gibt unter anderem die PLS-Regressionskoeffizienten in einem Vektor „BETA“ aus. „BETA“ ist als eine Art Wegbeschreibung von den X- zu den Y-Daten zu verstehen und kann somit für die Vorhersage der Y-Daten aus den spektralen X-Daten herangezogen werden. Um die optimale Anzahl an Faktoren zu bestimmen, wurde mit einem Faktor begonnen und die Faktoren dann schrittweise erhöht. Die Faktoren wurden so angepasst, dass Modellgütemaße wie R^2 möglichst große und Modellgütemaße wie der RMSEC und

RMSEP möglichst kleine Werte annehmen. Dabei wurde der Vorhersagefähigkeit des Modells die höchste Priorität zugeordnet.

6.5.3 Multivariate Kurvenauflösung-(MCR-)ALS

Die Auswertung mittels MCR-ALS erfolgte in Matlab R 2018b (The MathWorks, Inc., USA) mittels des MCR-ALS GUI 2.0 Arbeitspaketes [159]. Zunächst wurde die Anzahl an Faktoren mittels Eigenwertzerlegung bestimmt. Dieser Schritt ist ein Teil des Arbeitspaketes. Außerdem können in dem Arbeitspaket Nebenbedingungen für den ALS-Algorithmus definiert werden. Als Nebenbedingung wurde festgelegt, dass die Y-Werte (hier die Masse der aufgetragenen Suspension) keine negativen Werte annehmen dürfen. Um den ALS-Algorithmus zu starten, wurde eine erste Schätzung benötigt. Diese kann entweder durch das Arbeitspaket berechnet werden oder manuell vorgegeben werden. Die ersten Schätzungen wurden in der Regel berechnet. War dieser Ansatz nicht erfolgreich, wurden als erste Schätzungen jeweils ein Spektrum des Kerns und ein Spektrum des Films vorgegeben. Die iterativen Berechnungen des ALS-Algorithmus wurden so lange durchgeführt, bis ein Konvergenzkriterium von 0,1 % erreicht wurde. Dabei wurde die maximale Anzahl an Iterationen auf 50 oder 100 festgelegt.

6.5.4 Echtzeit-Vorhersage mittels SynTQ Software

Um Echtzeit-Vorhersagen zu realisieren, wurde die Datenmanagement Software SynTQ (Optimal Industrial Automation, UK) verwendet. Die Software ermöglicht neben der Datenaufzeichnung auch eine direkte Datenanalyse. Auch die Vorbehandlungsmethoden können direkt auf die gemessenen Spektren angewendet werden. Verschiedene Auswahl-, Vorbehandlungs- und Analysenschritte können kaskadenartig in der Software hintereinandergeschaltet werden. Für die Vorbearbeitung der Spektren wurde entweder der Software-eigene „Spectral Data Processor“ verwendet oder die entsprechenden Matlab-Funktionen wurden in die Softwareumgebung implementiert. Dabei greift die Software auf die Matlab Version 2016b zu. Auch die Vorhersage mittels PLSR wurde ebenfalls unter der Nutzung der Matlab-Umgebung in SynTQ ausgeführt. Hierfür wurden die vorher in einem offline entwickelten PLSR-Modell festgelegten PLS-Regressionskoeffizienten auf die inline gemessenen und direkt vorbehandelten Spektren angewendet.

Diese hierarchisch festgelegte Abfolge nennt sich in der Software „Orchestration“. Abbildung 56 zeigt beispielhaft den Aufbau einer solchen Orchestration.

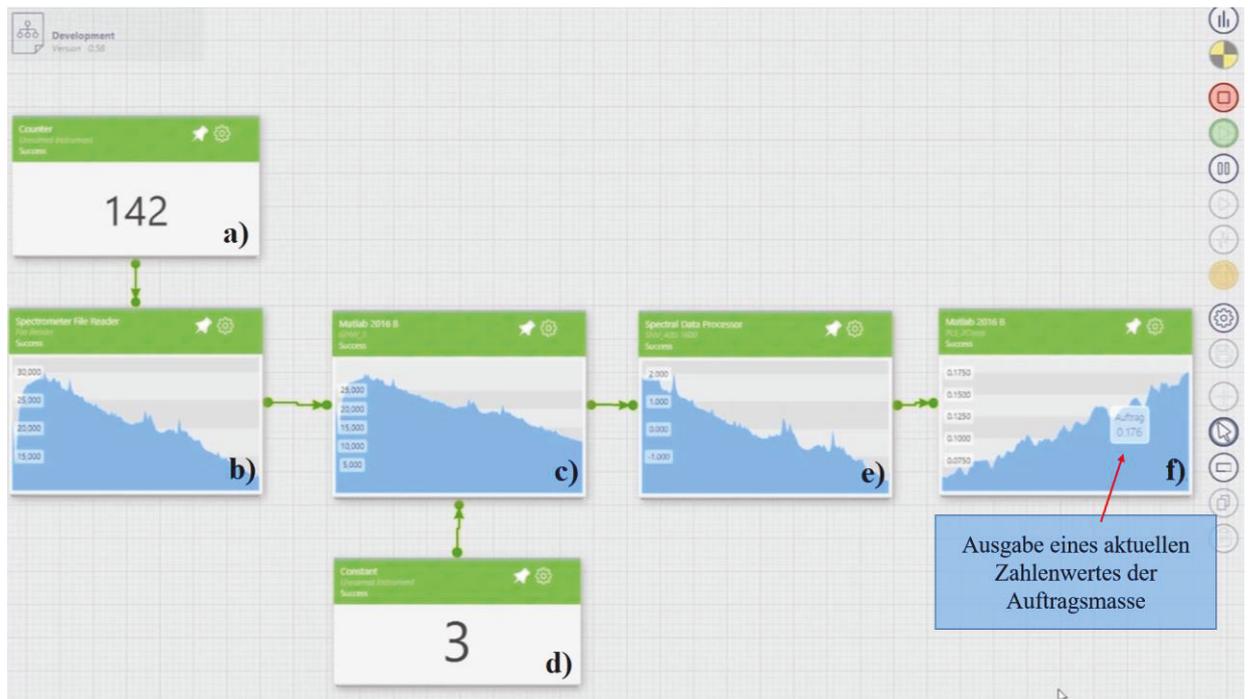


Abbildung 56: Beispiel einer „Orchestration“ in der SynTQ Software.

Bei inline-Messungen steht an Stelle des Datenlesers (b, „Spectrometer File Reader“) das Kaiser Spektrometer. Auch die Einstellungen der Messparameter des Spektrometers und die gesamte Kommunikation zu diesem läuft über die SynTQ Software. Ein „Counter“ (a) zählt dabei die aufgenommenen Spektren mit. Sobald ein Spektrum aufgenommen ist, wird automatisch das nächste Werkzeug angewendet, im Beispiel ein gleitender Mittelwert über eine Fensterbreite von drei (c). Die Fensterbreite kann über einen konstanten Wert manuell vorgegeben werden (d, „Constant“). Es folgt eine SNV-Vorbehandlung eines definierten Bereiches der Spektren im „Spectral Data Processor“ (e, hier $400\text{-}1600\text{ cm}^{-1}$). Als letztes wird die Vorhersage mittels der PLS-Regressionkoeffizienten auf die Spektren angewendet (f). Wie in Abbildung 56 zu sehen ist, wird eine direkte Vorhersage der aufgetragenen Überzugsmasse erhalten. In einer Orchestration können auch verschiedene Vorhersagemodelle und Vorbehandlungswege implementiert werden. Zur vereinfachten Darstellung ist die hier gezeigte Orchestration einfach gehalten. Die Zeitverzögerung zwischen der Aufnahme des Spektrums und der Ausgabe eines Vorhersagewertes war für alle Messungen unter 10 s.

6.5.5 Bestimmung der Modellgüte

Zur Bestimmung der Leistungsfähigkeit der Modelle wurden verschiedene Gütemaße herangezogen. Die Qualität des Kalibriermodells wurde dabei durch das Bestimmtheitsmaß R^2 , den mittleren Vorhersagefehler der Kalibrierung RMSEC und den Standardfehler der

Kalibrierung (SEC) bewertet. Um die Vorhersagefähigkeit des Kalibriermodells zu bestimmen, wurde der mittlere Vorhersagefehler (RMSEP) anhand des Testdatensatzes berechnet. Dafür wurde das Modell des Kalibrierdatensatzes auf die Spektren des Testdatensatzes angewendet.

Das R^2 zeigt den Anteil der mit dem Regressionsmodell erklärten Varianz und kann als Gütemaß der Regression angesehen werden. Zur Modellbildung wurde in dieser Arbeit die aufgetragene Masse (Y-Daten) gegen die zugehörigen Spektren (X-Daten) korreliert. Das R^2 wurde nach Gleichung 23 aus dem Anteil der erklärten Varianz (engl., model sum of squares, MSS) und der Gesamtvarianz (engl., total sum of squares, TSS) berechnet:

$$R^2 = \frac{MSS}{TSS} = 1 - \frac{RSS}{TSS} \quad \text{Gleichung (23)}$$

wobei RSS (engl., residual sum of squares, RSS) den Anteil der unerklärten Varianz angibt. Dabei berechnen sich MSS, TSS und RSS nach:

$$MSS = \sum_{i=1}^n (\hat{y}_i - \bar{y})^2 \quad \text{Gleichung (24)}$$

$$TSS = \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2 \quad \text{Gleichung (25)}$$

$$RSS = \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2 \quad \text{Gleichung (26)}$$

hier repräsentiert y_i den Sollwert der Einzelmesswerte (Masse der Stichprobe i mit Anzahl n), \bar{y} den arithmetischen Mittelwert und \hat{y} den vom Modell vorhergesagten Wert. Dabei handelt es sich in dieser Arbeit um die vorhergesagte Überzugsmasse. Wie in 1.3.5 beschrieben, kann R^2 Werte zwischen 0 und 1 annehmen. In der vorliegenden Arbeit wurde ein $R^2 > 0,99$ als Mindestanforderung für die Modellbildung definiert.

Zur Bewertung der Kalibriergüte wurde des Weiteren der SEC nach folgender Formel berechnet:

$$SEC = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i - \text{bias})^2}{n-1}} / \% \quad \text{Gleichung (27)}$$

hier gibt n die Anzahl der Proben, \hat{y} den vorhergesagten Wert und y_i den Sollwert des Messwertes an. Dabei berechnet sich der bias gemäß Gleichung 28:

$$\text{bias} = \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)}{n} / \% \quad \text{Gleichung (28)}$$

Die mittleren Vorhersagefehler (RMSEC und RMSEP) wurden nach Gleichung 29 berechnet, wobei die Variablen wie zuvor definiert anzusehen sind. Der Sollwert der Einzelmesswerte wurde durch die während des Beschichtungsprozesses überwachte aufgetragene Masse unter Einbezug der Prozesseffizienz (CPE) festgelegt. Der RMSEC zur Beschreibung des Kalibriermodells wurde durch die auftretenden Fehler, die bei Vorhersage des Kalibrierdatensatzes selber erhalten wurden, berechnet. Der RMSEP wurde anhand der neuen Daten des Testdatensatzes berechnet.

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

Da die erhaltenen Werte von SEC und RMSE eine Angabe in g darstellen, werden diese zur besseren Vergleichbarkeit prozentual zur aufgetragenen Masse des entsprechenden Versuches angegeben.

7 Anhang

7.1 Übersicht

Die für die Auswertungen mittels Matlab und Python herangezogenen Skripte sind hier beispielhaft für jeweils einen Datensatz angegeben. In den PLSR-Skripten (Matlab) sind die Parameter, welche für jeden Datensatz angepasst wurden, in blau gekennzeichnet. Die Parameter, welche für die Modell-Optimierung verändert wurden, sind in rot markiert. Die in grün gekennzeichneten Kommentare stellen keinen Teil des Skriptes dar, sondern sollen lediglich zum besseren Verständnis des Skriptes dienen.

7.1.6 enthält eine Übersicht der SEC-Werte aller in dieser Arbeit verwendeten Modelle

7.1.1 PLS-Modelle: Versuchsreihe I

Matlab-Skript:

```
% Define the files for the coating progress and the auftrag values.
csvfileCoat = 'v170719a_Coating.csv';
csvfileAuftrag = 'v170719a_Auftrag.csv';
% define the files for the test data set
csvfileAuftrag_P = 'v170719c_Auftrag.csv';
csvfileCoat_P = 'v170719c_Coating.csv';
% define the wavenumber range
wc_high = 750;
wc_low = 375;
% define the size p for calibration data set
p=46
% define the size p for test data set
p_P=46
coatingSpec = csvread(csvfileCoat);
coatingSpec_P = csvread(csvfileCoat_P);
wcCoating = coatingSpec(1,:);
wc_sel = (wcCoating <= wc_high) & (wcCoating >= wc_low);
wcCoating = coatingSpec(1, wc_sel);
% process a SNV preprocessing step for the calibration and test data set
coatingSpec_snv = snv(coatingSpec (2:end, wc_sel));
coatingSpec_snv_P= snv(coatingSpec_P (2:end, wc_sel));
% read in the information for the auftrag and separate the two columns
into
% the identifier for the spectrum, and the actual auftrags values.
auftrag = csvread(csvfileAuftrag);
auftragSpcID = auftrag(:, 1);
auftragVal = auftrag(:, 2);

auftrag_P = csvread(csvfileAuftrag_P);
auftragSpcID_P = auftrag_P(:, 1);
auftragVal_P = auftrag_P(:, 2);
```

```

% Run a PLS regression using ALL wave numbers available
% the X-DATA going into the PLS is coatingSpec_diff(auftragSpcID, :)
% the variable auftragsSpcID denotes the spectra which belong to the
% auftrag values. The auftrag values are the Y-values
[~,~,~,~,BETA,PCTVAR,~,~] = plsregress(coatingSpec_snv(auftragSpcID,
:),auftragVal ,2);
% do an estimation with BETA on the same data of the calibration data
set
estimates = [ones(size(coatingSpec_snv, 1), 1), coatingSpec_snv(:,
:)]*BETA;

% do an estimation on the test data set
estimates_P = [ones(size(coatingSpec_snv_P, 1), 1), coatingSpec_snv_P(:,
:)]*BETA;
figure;
% calculate RMSEC
RMSEC= sqrt (sum ((estimates-auftragVal).^2)/p)
% calculate RMSEP
RMSEP= sqrt (sum ((estimates_P-auftragVal_P).^2)/p_P)

```

7.1.2 PLS-Modelle: Versuchsreihe B

Das Skript war indentisch aufgebaut wie das gezeite Skript für die Versuchsreihe I. Es wurden zu Optimierungszwecken allerdings vor der SNV-Transformation teilweise folgende Befehle ergänzt:

1. Integration eines gleitenden Mittelwertes -offline

```

% define the window size for the moving average
windowSize= 6;
b=(1/windowSize)*ones (1,windowSize)
a=1

```

2. Integration eines gleitenden Mittelwertes -inline

```

% Gleitender Mittelwert
% define window size
windowSize=3
b= (1/windowSize)*ones (1,windowSize)
a= 1
Spec_filter= filter (b,a,coatingSpec, [],1);

```

3. Integration einer Savitzky-Golay-Glättung:

```

% apply a sgolay filter to the spectral data
coatingSpec_smooth= sgolayfilt (coatingSpec_smooth, 2,21);

```

7.1.3 PLS-Modelle: Versuchsreihe C und D

Matlab-Skripte: Die Skripte für beide Normalisierungsmethoden waren identisch, lediglich der Normalisierungsschritt unterschied sich. Daher ist dieser separat für max3 angegeben.

1. Normalisierungsmethode: max

```
% Define the files for the cores (uncoated), coating progress and the
% auftrag values.
csvfileKern = 'v190514c_Kerne.csv';
csvfileCoat = 'v190514c_Coating.csv';
csvfileAuftrag = 'v190514c_Auftrag.csv';
% define the files for the prediction data set
csvfileKern_P = 'v190527b_Kerne.csv';
csvfileCoat_P = 'v190527b_Coating.csv';
csvfileAuftrag_P = 'v190527b_Auftrag.csv';
% define the wavenumber ranges
wc_high = 1500;
wc_low = 340;
% define the window size for the moving average
windowsize= 6;
b=(1/windowsize)*ones (1,windowsize);
a=1;
% define size n for the calibration data set
n=727
% define size n for the prediction data set
n_P=721
% define the number of components for the PLS regression
c=2
% load the data for the calibration data set
% load the spectra for the cores
kernSpec = csvread(csvfileKern);
% pick the first line, which denotes the wave counts
wcKerne = kernSpec(1,:);
% apply the borders of the wave numbers, to get the 'selector vector'
% wc_sel
wc_sel = (wcKerne <= wc_high) & (wcKerne >= wc_low);

% update the wave number vector with only the selected values
wcKerne = kernSpec(1, wc_sel);
% remove the first line with the wave counts from the spectras and
% calculate snv
kernSpec = snv(kernSpec(2:end, wc_sel));
% plot all of that for just the cores
figure; mesh(kernSpec); title('Kerne');
% read in the coating data and apply the same selection: only use the
% columns as in wc_sel and use also a moving average and the snv
preprocessing on the spectral data
coatingSpec = csvread(csvfileCoat);
coatingSpec_smooth= filter (b,a,coatingSpec (2:end,:), [],1);
wcCoating = coatingSpec(1,wc_sel);
coatingSpec_smooth = snv(coatingSpec_smooth(1:end, wc_sel));
% smooth by using a savitzky golay filter
coatingSpec_smooth= sgolayfilt (coatingSpec_smooth, 2,21);
% calculate the mean spectra of the uncoated cores, we need this for
% decution from the other spectra.
meanKerne = mean(kernSpec, 1);
% read in the information for the auftrag of the calibration data set
```

```
% and separate the two columns into
% the identifier for the spectrum, and the actual auftrags values.
auftrag = csvread(csvfileAuftrag);
auftragSpcID = auftrag(:, 1);
auftragVal = auftrag(:, 2);
% apply the deduction of the mean tablet core spectrum to the coating
% spectra.
coatingSpec_diff = coatingSpec_smooth - ones(size(coatingSpec_smooth,
1), 1)*meanKerne;
% normalize the spectra by dividing by the maximum
norm= topkrows (coatingSpec_diff(:,3)
norm= mean (norm)
coatingSpec_norm= (coatingSpec_diff)/norm;
% Run a PLS regression using the normalized differential spectra
[~,~,~,~,BETA,PCTVAR,~,~] = plsregress(coatingSpec_norm(auftragSpcID,
:),auftragVal ,c);
% do an estimation on the same data of the calibration data set
BETA_norm=BETA
estimates_BETA_norm = [ones(size(coatingSpec_norm, 1), 1),
coatingSpec_norm(:, :)]*BETA_norm;
% calculate RMSEC
RMSEC_norm= sqrt (sum ((estimates_BETA_norm-auftragVal).^2)/n)
% Prediction data set
% load the spectra for the prediction data set cores
kernSpec_P = csvread(csvfileKern_P);
% calculate snv
kernSpec_P = snv(kernSpec_P(2:end, wc_sel));
% read in the coating data of the test set and apply the same selection:
only use the
% columns as in wc_sel and use also a moving average and the snv on the
spectral data
coatingSpec_P = csvread(csvfileCoat_P);
coatingSpec_smooth_P= filter (b,a,coatingSpec_P (2:end,:), [],1);
coatingSpec_smooth_P = snv(coatingSpec_smooth_P(1:end, wc_sel));
% smooth by using a savitzky golay filter
coatingSpec_smooth_P= sgolayfilt (coatingSpec_smooth_P, 2, 21);
% calculate the mean spectra of the uncoated cores of the prediction
data set
meanKerne_P = mean(kernSpec_P, 1);
% apply the deduction of the mean tablet core spectrum to the coating
% spectra of the prediction data set.
coatingSpec_diff_P = coatingSpec_smooth_P -
ones(size(coatingSpec_smooth_P, 1), 1)*meanKerne_P;
% normalize the spectra
norm_P= topkrows (coatingSpec_diff_P(:,5)
norm_P= mean (norm_P)
coatingSpec_norm_P= coatingSpec_diff_P/norm_P;

% read in the information for the auftrag of the prediction data set
auftrag_P = csvread(csvfileAuftrag_P);
auftragSpcID_P = auftrag_P(:, 1);
auftragVal_P = auftrag_P(:, 2);
% do an estimation on the norm prediction data set
```

```
estimates_BETA_norm_P = [ones(size(coatingSpec_norm_P, 1), 1),  
coatingSpec_norm_P(:, :)]*BETA_norm;  
% calculate RMSEP  
RMSEP_norm_P= sqrt (sum ((estimates_BETA_norm_P-auftragVal_P).^2)/n_P)
```

2. Normalisierungsmethode: max3

```
% normalize the spectra by max3:  
maxRange1 = 350:450;  
maxRange2 = 460:540;  
maxRange3 = 620:700;  
MyMax1 = max(max(coatingSpec_diff(maxRange1, :), [], 1));  
MyMax2 = max(max(coatingSpec_diff(maxRange2, :), [], 1));  
MyMax3 = max(max(coatingSpec_diff(maxRange3, :), [], 1));  
  
norm= mean (MyMax1+MyMax2+MyMax3)/3;  
coatingSpec_norm= (coatingSpec_diff)/norm;
```

7.1.4 PLS-Modelle: Versuchsreihe P

Matlab Skript:

```
% Define the files for the cores (uncoated), coating progress and the  
% auftrag values.  
csvfileKern = 'v190620a_Kerne.csv';  
csvfileCoat = 'v190620a_Coating.csv';  
csvfileAuftrag = 'v190620a_Auftrag.csv';  
% define the files for the prediction data set  
csvfileKern_P = 'v190620b_Kerne.csv';  
csvfileCoat_P = 'v190620b_Coating.csv';  
csvfileAuftrag_P = 'v190620b_Auftrag.csv';  
% define the wavenumber range  
wc_high = 1500;  
wc_low =1000;  
% define the window size for the moving average  
windowsize= 12;  
b=(1/windowsize)*ones (1,windowsize)  
a=1  
% define n for the calibration data set  
n=726  
% define n for the prediction data set  
n_P=721  
% define the number of components for the PLS regression  
c=2  
% load the data for the calibration data set  
% load the spectra for the cores  
kernSpec = csvread(csvfileKern);  
% pick the first line, which denotes the wave counts  
wcKerne = kernSpec(1,:);  
% apply the borders of the wave numbers, to get the 'selector vector'  
wc_sel  
wc_sel = (wcKerne <= wc_high) & (wcKerne >= wc_low);
```

```

% update the wave number vector with only the selected values
wcKerne = kernSpec(1, wc_sel);
% remove the first line with the wave counts from the spectras and
% calculate snv
kernSpec = snv(kernSpec(2:end, wc_sel));

% read in the coating data and apply the same selection: only use the
% columns as in wc_sel and use also a moving average and the snv on the
% spectral data
coatingSpec = csvread(csvfileCoat);
coatingSpec_smooth= filter (b,a,coatingSpec (2:end,:), [],1);
wcCoating = coatingSpec(1,wc_sel);
coatingSpec_smooth = snv(coatingSpec_smooth(1:end, wc_sel));
% apply an Savitzky-Golay-filter
coatingSpec_smooth= sgolayfilt (coatingSpec_smooth, 2,21);
% calculate the mean spectra of the uncoated cores, we need this for
% decution from the other spectra.
meanKerne = mean(kernSpec, 1);

% read in the information for the auftrag of the calibration data set
% and seperate the two columns into
% the identifier for the spectrum, and the actual auftrags values.
auftrag = csvread(csvfileAuftrag);
auftragSpcID = auftrag(:, 1);
auftragVal = auftrag(:, 2);
% apply the deduction of the mean tablet core spectrum to the coating
% spectra.
coatingSpec_diff = coatingSpec_smooth - ones(size(coatingSpec_smooth, 1),
1)*meanKerne;
% Run a PLS regression
[~,~,~,~,BETA,PCTVAR_diff,~,~]=plsregress(coatingSpec_diff(auftragSpcID,
:),auftragVal ,c);
% name the PLS regression using the snv preprocessed differential spectra
% BETA_diff
BETA_diff=BETA
% do an estimation on the calibration data set
estimates_BETA_diff = [ones(size(coatingSpec_diff, 1), 1),
coatingSpec_diff(:, :)]*BETA_diff;
% calculate RMSEC
RMSEC_diff= sqrt (sum ((estimates_BETA_diff-auftragVal).^2)/n)
% Run a PLS Regression for the snv preprocessed spectra
[~,~,~,~,BETA,PCTVAR_snv,~,~] =
plsregress(coatingSpec_smooth(auftragSpcID, :),auftragVal ,c);
% do an estimation on the calibration data set
BETA_snv=BETA
estimates_BETA_snv = [ones(size(coatingSpec_smooth, 1), 1),
coatingSpec_smooth(:, :)]*BETA_snv;
% calculate RMSEC
RMSEC_snv= sqrt (sum ((estimates_BETA_snv-auftragVal).^2)/n)
% Prediction data set
% load the spectra for the prediction data set cores
kernSpec_P = csvread(csvfileKern_P);
% calculate snv

```

```

kernSpec_P = snv(kernSpec_P(2:end, wc_sel));
% read in the coating data and apply the same selection: only use the
% columns as in wc_sel and use also a moving average, the snv and a sgolay
% filtering on the spectral data
coatingSpec_P = csvread(csvfileCoat_P);
coatingSpec_smooth_P= filter (b,a,coatingSpec_P (2:end,:), [],1);
coatingSpec_smooth_P = snv(coatingSpec_smooth_P(1:end, wc_sel));
coatingSpec_smooth_P= sgolayfilt (coatingSpec_smooth_P, 2, 21);
% calculate the mean spectra of the uncoated cores of the prediction data
% set
meanKerne_P = mean(kernSpec_P, 1);
% apply the deduction of the mean tablet core spectrum to the coating
% spectra of the prediction data set.
coatingSpec_diff_P = coatingSpec_smooth_P -
ones(size(coatingSpec_smooth_P, 1), 1)*meanKerne_P;
% read in the information for the auftrag of the prediction data set
auftrag_P = csvread(csvfileAuftrag_P);
auftragSpcID_P = auftrag_P(:, 1);
auftragVal_P = auftrag_P(:, 2);
% do an estimation on the snv/diff prediction data set
% calculate RMSEP
estimates_BETA_diff_P = [ones(size(coatingSpec_diff_P, 1), 1),
coatingSpec_diff_P(:, :)]*BETA_diff;
% calculate RMSEP
RMSEP_diff_P= sqrt (sum ((estimates_BETA_diff_P-auftragVal_P).^2)/n_P)

% do an estimation on the snv prediction data set
% measure auftrags values
% calculate RMSEP
estimates_BETA_snv_P = [ones(size(coatingSpec_smooth_P, 1), 1),
coatingSpec_smooth_P(:, :)]*BETA_snv;
figure;
% calculate RMSEP
RMSEP_snv_P= sqrt (sum ((estimates_BETA_snv_P-auftragVal_P).^2)/n_P)

```

7.1.5 Ermittlung der Lab- und HSV-Werte: Versuchsreihe H

Python-Skript:

```

import cv2
import matplotlib.pyplot as plt
import numpy as np
import math
import pandas as pd
from collections import OrderedDict, Counter
import glob
import os

filename = "v190723a_001.tif"

area_min = 5000
area_max = 10000
ellipse_factor_separation = 0.9
ellipse_factor_analysis = 0.5

```

```
def scale_ellipse(ellipse, f=0.5):
    return (ellipse[0], (f*ellipse[1][0], f*ellipse[1][1]), ellipse[2])

def scale_offset_ellipse(ellipse, f=0.5, x=0, y=0):
    return ((ellipse[0][0]-x, ellipse[0][1]-
y), (f*ellipse[1][0], f*ellipse[1][1]), ellipse[2])

def extractpixels3(imgshape, ellipse, f=0.5):
    r = max(ellipse[1][0], ellipse[1][1])/2
    xs = max(ellipse[0][0] - r, 0)
    xs = int(math.floor(xs))
    ys = max(ellipse[0][1] - r, 0)
    ys = int(math.floor(ys))

    #noninclusive
    xe = min(ellipse[0][0] + r, imgshape[1]-1)+1
    ye = min(ellipse[0][1] + r, imgshape[0]-1)+1
    xe = int(math.ceil(xe))
    ye = int(math.ceil(ye))

    mask = np.zeros((ye-ys, xe-xs), np.uint8)
    #subimg = img_rgb[ys:ye, xs:xe]

    e2 = scale_offset_ellipse(ellipse, f, xs, ys)
    cv2.ellipse(mask, e2, 255, -1)
    #cv2.ellipse(subimg, e2, (1, 1, 0), -1)

    #plt.imshow(subimg)

    px = np.nonzero(mask)
    return (px[0]+ys, px[1]+xs)

img1 = cv2.imread(filename, -1)
img2 = cv2.imread(filename.replace("001", "002"), -1)
img3 = cv2.imread(filename.replace("002", "003"), -1)

#averaging three scans
img_f = (img1.astype(np.float32) + img2.astype(np.float32) +
img3.astype(np.float32)) * (1/(65535*3))
img_lab = cv2.cvtColor(img_f, cv2.COLOR_BGR2Lab)
img_hsv = cv2.cvtColor(img_f, cv2.COLOR_BGR2HSV)
d = OrderedDict()
d["L"] = []
d["a"] = []
d["b"] = []
d["H"] = []
d["S"] = []
d["V"] = []
#d["white"] = []
#d["file"] = []
d["x"] = []
d["y"] = []

#transforming to HSV
img_hsv = cv2.cvtColor(img_f, cv2.COLOR_BGR2HSV)

#select pixels --> True, False
sel = (img_hsv[:, :, 2] > .5)
```

```
contours, _ = cv2.findContours(sel.astype(np.uint8), cv2.RETR_TREE,
cv2.RETR_LIST)
for cnt in contours:
    area = cv2.contourArea(cnt)
    if area > area_min and area < area_max:
        ellipse = cv2.fitEllipse(cnt)
        white = 0
        pixelpoints3 =
extractpixels3(img_f.shape,ellipse,ellipse_factor_analysis)
    Lab = img_lab[pixelpoints3[0],pixelpoints3[1]].mean(axis=0)
    d["L"].append(Lab[0])
    d["a"].append(Lab[1])
    d["b"].append(Lab[2])
    HSV = img_hsv[pixelpoints3[0],pixelpoints3[1]].mean(axis=0)
    d["H"].append(HSV[0])
    d["S"].append(HSV[1])
    d["V"].append(HSV[2])
    #d["white"].append(white)
    #d["file"].append(basefile)
    d["x"].append(ellipse[0][0])
    d["y"].append(ellipse[0][1])

pixelpoints3 =
extractpixels3(img_f.shape,ellipse,ellipse_factor_analysis)

Lab = img_lab[pixelpoints3[0],pixelpoints3[1]].mean(axis=0)
if 0:
    white = 0
    d["L"].append(Lab[0])
    d["a"].append(Lab[1])
    d["b"].append(Lab[2])
    HSV = img_hsv[pixelpoints3[0],pixelpoints3[1]].mean(axis=0)
    d["H"].append(HSV[0])
    d["S"].append(HSV[1])
    d["V"].append(HSV[2])
    d["white"].append(white)
    #d["file"].append(basefile)
    d["x"].append(ellipse[0][0])
    d["y"].append(ellipse[0][1])

df = pd.DataFrame()
for i in list(d.keys()):
    df[i] = d[i]

white = []
for Hvalue in list(df["H"]):
    if Hvalue < 100:
        white.append(1)
    else:
        white.append(0)
df["white"] = white

df.to_csv(filename.replace("001.tif","as.csv"), sep=";", decimal=".")
```

7.1.6 SEC-Werte der Vorhersagemodelle

Tabelle 29: SEC-Werte aller für diese Arbeit verwendeten Vorhersagemodelle

Versuchsreihe	Modell	SEC
Semi-kontinuierl. Coating	Ibu1	0,08
	Ibu2	0,13
	Ibu3	0,12
	Ibu4	0,12
	Ibu5	0,10
	Ibu6	0,08
	Ibu7	0,14
	Ibu8	0,12
	Ibu9	0,11
	Ibu10	0,06
mehrschichtige Coatings	PLS1.1	0,09
	PLS1.2	0,08
	PLS1.3	0,08
	PLS2.1	0,04
	PLS2.2	0,06
	PLS2.3	0,06
	PLS3.1	0,67
	PLS3.2	0,57
	PLS3.3	0,54
	MCR1.1	0,12
	MCR1.2	0,09
	MCR1.3	0,08
	MCR2.1	0,11
	MCR2.2	0,10
	MCR2.3	0,13
	MCR3.1	0,29
	MCR3.2	0,14
	MCR3.3	0,13
	PLS1.3 - 0	0,12
	PLS1.3 - 3	0,08
	PLS1.3 - 6	0,07
	PLS2.3 - 3	0,06
	PLS2.3 - 6	0,05
PLS3.3 - 3	0,54	
PLS3.3 - 6	0,47	
Abzug des Kernspektrums	A1.1	0,05
	A2.1	0,05
	A1.2	0,09
	A2.2	0,09
	A1.3	0,09
	A2.3	0,09
	P1.1	0,07
	P2.1	0,07

	P1.2	0,06
	P2.2	0,06
	P1.3	0,07
	P2.3	0,08
	D1.1	0,04
	D2.1	0,05
	D1.2	0,04
	D2.2	0,04
	D1.3	0,05
	D2.3	0,05
	APD1	0,11
	APD2	0,14
	A3.1	0,05
	P3.1	0,10
	P3.2	0,06
	P3.3	0,09
	D3.1	0,17
	D3.2	0,12
	D3.3	0,18
<hr/>		
Alternativen zu TiO ₂	T1.1	0,05
	T1.2	0,05
	T1.3	0,04
	T1.4	0,04
	T1.5	0,04
	T1.6	0,03
	T1.7	0,03
	T1.8	0,03
	T2.1	0,04
	T2.2	0,03
	T2.3	0,03
	T2.4	0,03
	T2.5	0,03
	T2.6	0,03
	T2.7	0,02
	T2.8	0,02
	Z1.1	0,19
	Z1.2	0,21
	Z1.3	0,13
	Z2.1	0,14
	Z2.2	0,10
	Z2.3	0,10
	P1.1	0,13
	P1.2	0,13
	P1.3	0,11
	P2.1	0,18
	P2.2	0,12
	P2.3	0,16

R1.1	0,43
R1.2	0,48
R1.3	0,33
R2.1	0,40
R2.2	0,27
R2.3	0,34

8 Danksagung

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Dr.h.c. Peter Kleinebudde danke ich dafür, dass er mir die Möglichkeit gegeben hat, eine Arbeit zu einem aktuellen und interessanten Thema in einem großartigen Arbeitskreis durchzuführen. Sie waren immer ansprechbar und haben sich immer Zeit genommen, wenn es Diskussionsbedarf gab. Obwohl Sie mir viel Freiraum gegeben und Vertrauen entgegengebracht haben, konnte ich mich immer darauf verlassen, dass Sie genau wissen, wann ein Einschreiten notwendig ist. Ganz besonders möchte ich mich dafür bedanken, dass Sie auch in schwierigen Zeiten an mich geglaubt haben und mir durch Ihren Zuspruch immer dabei geholfen haben, weiter zu machen. Eine bessere Betreuung hätte ich mir nicht vorstellen können!

Ein großer Dank geht auch an meinen Mentor, Herrn Prof. Dr. Jörg Breitreutz, für die Übernahme des Koreferats und die vielen hilfreichen Anregungen während der Fokusgruppen und Doktorandenvorträgen. Vielen Dank für Ihre stetige Hilfsbereitschaft und Ihren großen Einsatz für das ganze Institut.

Auch möchte ich beiden Professoren dafür danken, dass Sie uns die Teilnahme an zahlreichen nationalen und internationalen Konferenzen und Weiterbildungen ermöglichen. Dadurch war es uns allen stets möglich, unser Wissen zu erweitern und Einblicke in die wissenschaftliche Arbeit außerhalb unseres Institutes zu bekommen.

Der Firma L. B. Bohle Maschinen + Verfahren GmbH danke ich für die Bereitstellung des Coaters und die Möglichkeit, Versuche bei Ihnen vor Ort durchführen zu können. Für Ihre Unterstützung bei diesen Versuchen möchte ich Herrn Dr. Robin Meier, Andreas Teske und Daniel Bexte danken.

Den Firmen BASF SE und BIOGRUND GmbH danke ich für das Bereitstellen von Coatingmaterialien für die hier durchgeführten Versuche.

Der Firma Optimal Industrial Automation Ltd danke ich für das zur Verfügung stellen der Software SynTQ.

Herrn Dr. Klaus Knop danke ich für seine Ansprechbarkeit und Hilfsbereitschaft sowohl bei technischen als auch aller anderer Art von Problemen. Auch in Fokusgruppen und Studentenseminaren warst Du immer eine große Hilfe!

Bei Dr. Raphael Wiedey bedanke ich mich für die Hilfe bei den μ CT- Messungen und deren bildanalytischen Auswertungen. Außerdem danke ich Dir für die Hilfe bei den HPLC-Messungen und bei sämtlichen kleineren und größeren Programmierungsproblemen. Deine Ansprechbarkeit und Dein Einsatz für dieses Institut sind herausragend!

Bei Annika Wilms und Sebastian Pohl möchte ich mich für die Unterstützung bei der Direkttablettierung bei der Firma L.B. Bohle bedanken.

Dr. Haress Mangal danke ich für die Möglichkeit, an seinem finalen kontinuierlichen Fertigungsprozess beteiligt zu sein. Durch den Versuch und Dich habe ich sehr viel lernen können!

Dr. Rok Sibanê danke ich für die Unterstützung bei der bildanalytischen Auswertung der Scan-Bilder und das Schreiben des zugehörigen Python-Skriptes.

Bei Dr. Hubertus Rehbaum bedanke ich mich für die Hilfe beim Schreiben der Matlab-Skripte und bei der Implementierung der SynTQ Software.

Bei Marielle Grün und Lisa Stark möchte ich mich für die gute Zusammenarbeit während ihres WPPs zum Thema TiO_2 -freie Alternativen bedanken. Danke für Euren Fleiß, die Unterstützung beim Coaten der Tabletten, die Durchführung und Zusammenarbeit bei der Auswertung der Tablettenscans und die Charakterisierung dieser Tabletten. Ihr wart eine große Hilfe!

Dr. Shirin Barimani danke ich für die Einführung in die Kunst des Coatens, ihre Hilfsbereitschaft bei fachlichen Fragen und ihre Geduld. Danke auch für Deine Ansprechbarkeit und Dein Interesse auch nach Deiner Zeit am Institut.

Bei Dr. Julia Harting möchte ich mich für die fachlichen Diskussionen und ihre Hilfsbereitschaft bei Problemen mit der Raman-Sonde bedanken. Zusammen haben wir noch jedes Problem überstanden und gelöst!

Ganz besonders möchte ich mich außerdem bei dem besten Büro der Welt bedanken: Dr. Alessia Lazzari und Vincent Lenhart. Alessia, ich danke Dir für die wunderbare gemeinsame Zeit, für den Italienisch-Unterricht und dafür, dass du unsere anhaltenden Italiener-Witze immer mit einem Lächeln ertragen hast. Auch hat es uns immer wieder den Tag versüßt, wenn du mal wieder eines der Klischees erfüllt hast. Ich werde unsere Zeit zu dritt niemals vergessen! Vincent danke ich für die Unterstützung während meiner gesamten

Promotionszeit. Danke für's Kaffeekochen und dafür, dass Du mich mit Deinem ganz besonderen Humor immer wieder zum Lachen bringst. Danke für Deine großartige Freundschaft, deine Unterstützung in schweren Zeiten und vor allem dafür, dass Du immer zu mir gestanden hast. Außerdem danke ich Dir für die vielen guten Partys, wir wissen alle dass sie ohne Dich nur halb so gut gewesen wären (wenn überhaupt!). Und nicht zu vergessen: Ohne die Toffifees hätte ich diese Arbeit wohl nie vollendet... Auf weitere Jahre: #besteBüro!

Julia Harting und Annika Wilms danke ich für Ihre Freundschaft und Ihre uneingeschränkte Unterstützung. Unsere gemeinsamen Abende werden mir immer in Erinnerung bleiben und ich bin mir sicher, dass in der Zukunft noch viele wundervolle gemeinsame Momente folgen werden.

Bei allen Mitarbeitern des Instituts möchte ich mich für die großartige gemeinsame Zeit und die vielen schönen Erinnerungen bedanken. Die uneingeschränkte Hilfsbereitschaft und das Arbeitsklima an diesem Institut sind etwas ganz Besonderes. Danke für Alles!

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie und meinen engsten Freunden. Mama, Papa, Timo, Jonas, Saskia, Raphael, Eva, Steffi und Lisa. Ihr habt mir stets neue Kraft gegeben und mich uneingeschränkt unterstützt. Ich danke Euch dafür, dass ihr mich in schwierigen Zeiten wieder aufgebaut habt und mir immer uneingeschränktes Vertrauen entgegengebracht habt. Das werde ich euch nie vergessen!

Juliana Radtke, Düsseldorf 2019

9 Referenzen

- [1] Food and Drug Administration, Pharmaceutical CGMPs for the 21st Century - A risk-based approach, Rockville, Vereinigte Staaten von Amerika, 2004.
- [2] Food and Drug Administration, Guidance for Industry, PAT - A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing and Quality Assurance, 2004.
- [3] S. Chatterjee, FDA perspective on continuous manufacturing, IFPAC Annual Meeting, Baltimore, Vereinigte Staaten von Amerika, 2012.
- [4] K. Knop, P. Kleinebudde, PAT-tools for process control in pharmaceutical film coating applications, *International Journal of Pharmaceutics*, 457 (2013) 527-536.
- [5] S. Lee, Current FDA Perspective for Continuous Manufacturing. 2nd International Symposium on Continuous Manufacturing of Pharmaceuticals, Cambridge, Vereinigte Staaten von Amerika, 2016.
- [6] J. Khinast, M. Bresciani, Continuous Manufacturing: Definitions and Engineering Principles, in: P. Kleinebudde, J. Khinast, J. Rantanen (Hrsg.), *Continuous Manufacturing of Pharmaceuticals*, John Wiley & Sons Ltd, Hoboken, Vereinigte Staaten von Amerika, 2017.
- [7] A. Fahr, *Voigt Pharmazeutische Technologie für Studium und Beruf : mit 335 Abbildungen und 113 Tabellen*, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, Deutschland, 12. Auflage, 2015.
- [8] *Europäisches Arzneibuch*, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, Deutschland, 9. Grundwerk, 2017.
- [9] K.H. Bauer, K.H. Frömming, C. Führer, *Pharmazeutische Technologie*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, Deutschland, 10. Auflage, 2017.
- [10] K.H. Bauer, *Überzogene Arzneiformen: Grundlagen, Herstellungstechnologien, biopharmazeutische Aspekte, Prüfungsmethoden und Rohstoffe ; mit 45 Tabellen*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, Deutschland, 1988.
- [11] S.C. Porter, Process optimization using design of experiments, *Pharmaceutical Technology*, 21 (1997) 60-70.
- [12] S. Tobiska, P. Kleinebudde, Coating uniformity and coating efficiency in a Bohle lab-coater using oval tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 56 (2003) 3-9.
- [13] R. Mueller, P. Kleinebudde, Scale-down experiments in a new type of pan coater. *Pharmazeutische Industrie*, 67 (2005) 950-957.
- [14] R. Müller, *Systematische Untersuchungen zur Einstellung der Prozessparameter im Scale-up Prozess für die Bohle Film Coater*. Dissertation, Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, Deutschland, 2007.
- [15] S. Just, G. Toschkoff, A. Funke, D. Djuric, G. Scharrer, J. Khinast, K. Knop, P. Kleinebudde, Optimization of the inter-tablet coating uniformity for an active coating process at lab and pilot scale, *International Journal of Pharmaceutics*, 457 (2013) 1-8.
- [16] A. Daehse, J. P. Remon, P. Kleinebudde, Investigation of the effect of coating time on the inter-tablet coating uniformity, using a Bohle lab coater. Master thesis, Ghent University, Belgien, 2014.
- [17] A. Dubey, G. Keyvan, R. Hsia, K. Saranteas, D. Brone, T. Misra, F.J. Muzzio, Analysis of pharmaceutical tablet coating uniformity by laser-induced breakdown spectroscopy (LIBS), *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 6 (2011) 77-87.
- [18] M.D. Mowery, R. Sing, J. Kirsch, A. Razaghi, S. Béchar, R.A. Reed, Rapid at-line analysis of coating thickness and uniformity on tablets using laser induced breakdown spectroscopy, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 28 (2002) 935-943.

- [19] A. Kalbag, C. Wassgren, S. Sumana Penumetcha, J.D. Pérez-Ramos, Inter-tablet coating variability: Residence times in a horizontal pan coater, *Chemical Engineering Science*, 63 (2008) 2881-2894.
- [20] D. Suzzi, G. Toschkoff, S. Radl, D. Machold, S.D. Fraser, B.J. Glasser, J.G. Khinast, DEM simulation of continuous tablet coating: Effects of tablet shape and fill level on inter-tablet coating variability, *Chemical Engineering Science*, 69 (2012) 107-121.
- [21] N. Joshi, Y. Song, J. Ergun, Mathematical model to predict coat weight variability in a pan coating process AU - Joglekar, Anand, *Pharmaceutical Development and Technology*, 12 (2007) 297-306.
- [22] R.-K. Chang, M. Leonzio, 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 (1995) 1895-1899.
- [23] P. Pandey, Y. Song, R. Turton, Chapter 8 Modelling of pan-coating processes for pharmaceutical dosage forms, in: A.D. Salman, M.J. Hounslow, J.P.K. Seville (Eds.) *Handbook of Powder Technology*, Elsevier Science B.V., 2007.
- [24] D. Shi, J.J. McCarthy, Numerical simulation of liquid transfer between particles, *Powder Technology*, 184 (2008) 64-75.
- [25] S. Just, G. Toschkoff, A. Funke, D. Djuric, G. Scharrer, J. Khinast, K. Knop, P. Kleinebudde, Experimental analysis of tablet properties for discrete element modeling of an active coating process, *AAPS PharmSciTech*, 14 (2013) 402-411.
- [26] P. Boehling, G. Toschkoff, K. Knop, P. Kleinebudde, S. Just, A. Funke, H. Rehbaum, J.G. Khinast, Analysis of large-scale tablet coating: Modeling, simulation and experiments, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 90 (2016) 14-24.
- [27] P. Skultety, D. Rivera, J. Dunleavy, C. Lin, Quantitation of the amount and uniformity of aqueous film coating applied to tablets in a 24" Accela-Cota, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 14 (1988) 617-631.
- [28] A.J. Fitzgerald, B.E. Cole, P.F. Taday, Nondestructive analysis of tablet coating thicknesses using terahertz pulsed imaging, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 94 (2005) 177-183.
- [29] J.A. Zeitler, Y. Shen, C. Baker, P.F. Taday, M. Pepper, T. Rades, Analysis of coating structures and interfaces in solid oral dosage forms by three dimensional terahertz pulsed imaging, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 96 (2007) 330-340.
- [30] Y. Dong, H. Lin, V. Abolghasemi, L. Gan, J.A. Zeitler, Y.-C. Shen, Investigating intra-tablet coating uniformity with spectral-domain optical coherence tomography, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 106 (2017) 546-553.
- [31] J.M.A. Mauritz, R.S. Morrisby, R.S. Hutton, C.H. Legge, C.F. Kaminski, Imaging pharmaceutical tablets with optical coherence tomography, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 99 (2010) 385-391.
- [32] J.D. Pérez-Ramos, W.P. Findlay, G. Peck, K.R. Morris, Quantitative analysis of film coating in a pan coater based on in-line sensor measurements, *AAPS PharmSciTech*, 6 (2005) E127-E136.
- [33] I.-S. Russe, D. Brock, K. Knop, P. Kleinebudde, J.A. Zeitler, Validation of terahertz coating thickness measurements using X-ray microtomography, *Molecular Pharmaceutics*, 9 (2012) 3551-3559.
- [34] B. Freireich, W.R. Ketterhagen, C. Wassgren, Intra-tablet coating variability for several pharmaceutical tablet shapes, *Chemical Engineering Science*, 66 (2011) 2535-2544.
- [35] B. Freireich, R. Kumar, W. Ketterhagen, K. Su, C. Wassgren, J.A. Zeitler, Comparisons of intra-tablet coating variability using DEM simulations, asymptotic limit models, and experiments, *Chemical Engineering Science*, 131 (2015) 197-212.

- [36] C.V. Möltgen, T. Puchert, J.C. Menezes, D. Lochmann, G. Reich, A novel in-line NIR spectroscopy application for the monitoring of tablet film coating in an industrial scale process, *Talanta*, 92 (2012) 26-37.
- [37] C. Gendre, M. Boiret, M. Genty, P. Chaminade, J.M. Pean, Real-time predictions of drug release and end point detection of a coating operation by in-line near infrared measurements, *International Journal of Pharmaceutics*, 421 (2011) 237-243.
- [38] C. Gendre, M. Genty, M. Boiret, M. Julien, L. Meunier, O. Lecoq, M. Baron, P. Chaminade, J. Péan, Development of a process analytical technology (PAT) for in-line monitoring of film thickness and mass of coating materials during a pan coating operation, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 43 (2011) 244-250.
- [39] A.S. El Hagrasy, S.-Y. Chang, D. Desai, S. Kiang, Raman spectroscopy for the determination of coating uniformity of tablets: assessment of product quality and coating pan mixing efficiency during scale-up, *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 1 (2006) 37-42.
- [40] S. Romero-Torres, J.D. Pérez-Ramos, K.R. Morris, E.R. Grant, Raman spectroscopy for tablet coating thickness quantification and coating characterization in the presence of strong fluorescent interference, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 41 (2006) 811-819.
- [41] J. Müller, K. Knop, J. Thies, C. Uerpmann, P. Kleinebudde, Feasibility of Raman spectroscopy as PAT tool in active coating, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 36 (2010) 234-243.
- [42] J. Müller, D. Brock, K. Knop, J. Axel Zeitler, P. Kleinebudde, 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 (2012) 690-697.
- [43] J. Müller, K. Knop, M. Wirges, P. Kleinebudde, Validation of Raman spectroscopic procedures in agreement with ICH guideline Q2 with considering the transfer to real time monitoring of an active coating process, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 53 (2010) 884-894.
- [44] M. Wirges, A. Funke, P. Serno, K. Knop, P. Kleinebudde, Development and in-line validation of a Process Analytical Technology to facilitate the scale up of coating processes, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 78-79 (2013) 57-64.
- [45] M. Wirges, A. Funke, P. Serno, K. Knop, P. Kleinebudde, Monitoring of an active coating process for two-layer tablets-model development strategies, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 102 (2013) 556-564.
- [46] Barimani, S., Integration eines Coaters mit in-line Raman Spektroskopie in eine kontinuierliche Tablettenproduktion. Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Deutschland, 2018.
- [47] J. Hisazumi, P. Kleinebudde, 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 (2017) 194-201.
- [48] C.J. Strachan, T. Rades, K.C. Gordon, J. Rantanen, Raman spectroscopy for quantitative analysis of pharmaceutical solids, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 59 (2007) 179-192.
- [49] K. Korasa, F. Vrečer, 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 (2018) 278-292.
- [50] R.K. May, M.J. Evans, S. Zhong, I. Warr, L.F. Gladden, Y. Shen, J.A. Zeitler, Terahertz in-line sensor for direct coating thickness measurement of individual tablets

- during film coating in real-time, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 100 (2011) 1535-1544.
- [51] Y.-C. Shen, Terahertz pulsed spectroscopy and imaging for pharmaceutical applications: A review, *International Journal of Pharmaceutics*, 417 (2011) 48-60.
- [52] D. Markl, G. Hanneschläger, S. Sacher, M. Leitner, J.G. Khinast, Optical coherence tomography as a novel tool for in-line monitoring of a pharmaceutical film-coating process, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 55 (2014) 58-67.
- [53] D. Markl, G. Hanneschläger, S. Sacher, M. Leitner, A. Buchsbaum, R. Pescod, T. Baele, J.G. Khinast, In-Line monitoring of a pharmaceutical pan coating process by optical coherence tomography, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 104 (2015) 2531-2540.
- [54] S. Zhong, Y.-C. Shen, L. Ho, R.K. May, J.A. Zeitler, M. Evans, P.F. Taday, M. Pepper, T. Rades, K.C. Gordon, R. Müller, P. Kleinebudde, Non-destructive quantification of pharmaceutical tablet coatings using terahertz pulsed imaging and optical coherence tomography, *Optics and Lasers in Engineering*, 49 (2011) 361-365.
- [55] H. Lin, Y. Dong, D. Markl, B.M. Williams, Y. Zheng, Y. Shen, J.A. Zeitler, Measurement of the intertablet coating uniformity of a pharmaceutical pan coating process with combined terahertz and optical coherence tomography in-line sensing, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 106 (2017) 1075-1084.
- [56] N. Oman Kadunc, R. Šibanc, R. Dreu, B. Likar, D. Tomažević, In-line monitoring of pellet coating thickness growth by means of visual imaging, *International Journal of Pharmaceutics*, 470 (2014) 8-14.
- [57] S. García-Muñoz, D.S. Gierer, Coating uniformity assessment for colored immediate release tablets using multivariate image analysis, *International Journal of Pharmaceutics*, 395 (2010) 104-113.
- [58] Chemometrische Methoden zur Auswertung analytischer Daten 5.21., in: *Europäisches Arzneibuch*, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, Deutschland, 9. Grundwerk, 2017.
- [59] K. Danzer, *Chemometrik: Grundlagen und Anwendungen*, Springer, Berlin, Deutschland, 2001.
- [60] J. Rantanen, Process analytical applications of Raman spectroscopy, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 59 (2007) 171-177.
- [61] D. Wentura, *Multivariate Datenanalyse : Eine kompakte Einführung [Elektronische Ressource]*, Springer Fachmedien Wiesbaden, Wiesbaden, Deutschland, 2015.
- [62] W. Kessler, *Multivariate Datenanalyse für die Pharma-, Bio- und Prozessanalytik : ein Lehrbuch*, Wiley-VCH, Weinheim, Deutschland, 1. Auflage, 2007.
- [63] L. Eriksson, T. Byrne, E. Johansson, J. Trygg, C. Vikström, *Multi- and Megavariate Data Analysis - Basic Principles and Applications*, MKS Umetrics AB, Malmö, Schweden, 2013.
- [64] S. Wold, K. Esbensen, P. Geladi, Principal component analysis, *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 2 (1987) 37-52.
- [65] S. Wold, M. Sjöström, L. Eriksson, PLS-regression: a basic tool of chemometrics, *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 58 (2001) 109-130.
- [66] P. Geladi, B.R. Kowalski, Partial least-squares regression: a tutorial, *Analytica Chimica Acta*, 185 (1986) 1-17.
- [67] A. de Juan, E. Casassas, and R. Tauler, Soft-modeling of analytical data, *Encyclopedia of Analytical Chemistry*, John Wiley and Sons Ltd, New York, Vereinigte Staaten von Amerika, 11. Auflage, 2000.
- [68] A. de Juan, R. Tauler, Chemometrics applied to unravel multicomponent processes and mixtures: Revisiting latest trends in multivariate resolution, *Analytica Chimica Acta*, 500 (2003) 195-210.

- [69] T. Azzouz, R. Tauler, Application of multivariate curve resolution alternating least squares (MCR-ALS) to the quantitative analysis of pharmaceutical and agricultural samples, *Talanta*, 74 (2008) 1201-1210.
- [70] W. Kessler, R. Kessler, Multivariate Curve Resolution – Integration von Wissen in Chemometrische Modelle, *Chemie Ingenieur Technik*, 82 (2010) 441-451.
- [71] R. Tauler, D. Barceló, Multivariate curve resolution applied to liquid chromatography-diode array detection, *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 12 (1993) 319-327.
- [72] R. Tauler, Multivariate curve resolution applied to second order data, *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 30 (1995) 133-146.
- [73] E. Bezemer, S. Rutan, Study of the hydrolysis of a sulfonylurea herbicide using liquid chromatography with diode array detection and mass spectrometry by three-way multivariate curve resolution–alternating least squares, *Analytical Chemistry*, 73 (2001) 4403-4409.
- [74] M. Blanco, A.C. Peinado, J. Mas, Elucidating the composition profiles of alcoholic fermentations by use of ALS methodology, *Analytica Chimica Acta*, 544 (2005) 199-205.
- [75] A. de Juan, R. Tauler, Multivariate Curve Resolution (MCR) from 2000: Progress in concepts and applications, *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 36 (2006) 163-176.
- [76] T. De Beer, A. Burggraeve, M. Fonteyne, L. Saerens, J.P. Remon, C. Vervaet, Near infrared and Raman spectroscopy for the in-process monitoring of pharmaceutical production processes, *International Journal of Pharmaceutics*, 417 (2011) 32-47.
- [77] M.J. Pelletier, Quantitative analysis using Raman spectrometry, *Applied Spectroscopy*, 57 (2003) 20A-42A.
- [78] N.L. Jestel, Raman Spectroscopy, in: K.A. Bakeev (Hrsg.) *Process Analytical Technology - Spectroscopic Tools and Implementation Strategies for the Chemical and Pharmaceutical Industries*, John Wiley & Sons Ltd, Hoboken, Vereinigte Staaten von Amerika, 2010.
- [79] T. De Beer, A. Burggraeve, M. Fonteyne, L. Saerens, J.P. Remon, C. Vervaet, Near infrared and Raman spectroscopy for the in-process monitoring of pharmaceutical production processes, *International Journal of Pharmaceutics*, 417 (2011) 32-47.
- [80] C.V. Raman, K.S. Krishnan, A new type of secondary radiation, *Nature*, 121 (1928) 501-502.
- [81] A. Smekal, Zur Quantentheorie der Dispersion, *Naturwissenschaften*, 11 (1923) 873-875.
- [82] S. Romero-Torres, J. Huang, P.E. Hernandez-Abad, Practical considerations on PAT analyzer selection - Raman vs. NIR spectroscopy, *American Pharmaceutical Review*, 12 (2009) 12-19.
- [83] G.J. Vergote, T.R.M. De Beer, C. Vervaet, J.P. Remon, W.R.G. Baeyens, N. Diericx, F. Verpoort, In-line monitoring of a pharmaceutical blending process using FT-Raman spectroscopy, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 21 (2004) 479-485.
- [84] H. Wikström, I. Lewis, L. Taylor, Comparison of sampling techniques for in-line monitoring using Raman spectroscopy, *Applied Spectroscopy*, 59 (2005) 934-941.
- [85] P.M. Fechner, S. Wartewig, M. Fütting, A. Heilmann, R.H.H. Neubert, P. Kleinebudde, Properties of microcrystalline cellulose and powder cellulose after extrusion/spheronization as studied by fourier transform Raman spectroscopy and environmental scanning electron microscopy, *AAPS PharmSciTech*, 5 (2003) 77-89.
- [86] D.S. Hausman, R.T. Cambron, A. Sakr, Application of on-line Raman spectroscopy for characterizing relationships between drug hydration state and tablet physical stability, *International Journal of Pharmaceutics*, 299 (2005) 19-33.
- [87] J. Harting, P. Kleinebudde, Optimisation of an in-line Raman spectroscopic method for continuous API quantification during twin-screw wet granulation and its application for

- process characterisation, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 137 (2019) 77-85.
- [88] J. Harting, P. Kleinebudde, Development of an in-line Raman spectroscopic method for continuous API quantification during twin-screw wet granulation, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 125 (2018) 169-181.
- [89] S. Mazurek, R. Szostak, Quantitative determination of captopril and prednisolone in tablets by FT-Raman spectroscopy, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 40 (2006) 1225-1230.
- [90] R. Szostak, S. Mazurek, Quantitative determination of acetylsalicylic acid and acetaminophen in tablets by FT-Raman spectroscopy, *The Analyst*, 127 (2002) 144-148.
- [91] M.E. Auer, U.J. Griesser, J. Sawatzki, Qualitative and quantitative study of polymorphic forms in drug formulations by near infrared FT-Raman spectroscopy, *Journal of Molecular Structure*, 661-662 (2003) 307-317.
- [92] T. Okumura, M. Otsuka, Evaluation of the microcrystallinity of a drug substance, indomethacin, in a pharmaceutical model tablet by chemometric FT-Raman spectroscopy, *Pharmaceutical Research*, 22 (2005) 1350-1357.
- [93] J.C. Elliott, S.D. Dover, X-ray microtomography, *Journal of Microscopy*, 126 (1982) 211-213.
- [94] E.N. Landis, D.T. Keane, X-ray microtomography, *Materials Characterization*, 61 (2010) 1305-1316.
- [95] W. Gómez, E. Sales, R.T. Lopes, W.C.A. Pereira, A comparative study of automatic thresholding approaches for 3D x-ray microtomography of trabecular bone, *Medical Physics*, 40 (2013) 091903.
- [96] J. Radtke, R. Wiedey, P. Kleinebudde, Effect of coating time on inter- and intra-tablet coating uniformity, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 137 (2019) 104970.
- [97] A. Ariyasu, Y. Hattori, M. Otsuka, Non-destructive prediction of enteric coating layer thickness and drug dissolution rate by near-infrared spectroscopy and X-ray computed tomography, *International Journal of Pharmaceutics*, 525 (2017) 282-290.
- [98] C. Li, J. Zeitler, Y. Dong, Y. C. Shen, Non-destructive evaluation of polymer coating structures on pharmaceutical pellets using full-field optical coherence tomography, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 103 (2014).
- [99] L. Farber, G. Tardos, J.N. Michaels, Use of X-ray tomography to study the porosity and morphology of granules, *Powder Technology*, 132 (2003) 57-63.
- [100] R. Wiedey, P. Kleinebudde, The density distribution in ribbons from roll compaction, *Chemie Ingenieur Technik*, 89 (2017) 1017-1024.
- [101] I.C. Sinka, S.F. Burch, J.H. Tweed, J.C. Cunningham, Measurement of density variations in tablets using X-ray computed tomography, *International Journal of Pharmaceutics*, 271 (2004) 215-224.
- [102] U. Balachandran, N.G. Eror, Raman spectra of titanium dioxide, *Journal of Solid State Chemistry*, 42 (1982) 276-282.
- [103] O. Tschauner, C. Ma, IMA Commission on New Minerals, Nomenclature and Classification (CNMNC) Newsletter No. 35, Riesite, IMA 2015-110a, *Mineralogical Magazine*, 81 (1) (2017).
- [104] W. M. Haynes, *CRC handbook of chemistry and physics : a ready-reference book of chemical and physical data*, Taylor & Francis, Boca Raton, Vereinigte Staaten von Amerika, 2014.
- [105] S. Bakand, A. Hayes, F. Dechsakulthorn, Nanoparticles: a review of particle toxicology following inhalation exposure, *Inhalation Toxicology*, 24 (2012) 125-135.
- [106] H. Ernst, S. Rittinghausen, W. Bartsch, O. Creutzenberg, C. Dasenbrock, B.-D. Görlitz, M. Hecht, U. Kairies, H. Muhle, M. Müller, U. Heinrich, F. Pott, *Pulmonary*

- inflammation in rats after intratracheal instillation of quartz, amorphous SiO₂, carbon black, and coal dust and the influence of poly-2-vinylpyridine-N-oxide (PVNO), *Experimental and Toxicologic Pathology*, 54 (2002) 109-126.
- [107] H. Muhle, R. Mermelstein, C. Dasenbrock, S. Takenaka, U. Mohr, R. Kilpper, J. MacKenzie, P. Morrow, Lung response to test toner upon 2-year inhalation exposure in rats, *Experimental Pathology*, 37 (1989) 239-242.
- [108] R.B. Baggs, J. Ferin, G. Oberdörster, Regression of pulmonary lesions produced by inhaled titanium dioxide in rats, *Veterinary Pathology*, 34 (1997) 592-597.
- [109] F. Pott, M. Roller, Carcinogenicity study with nineteen granular dusts in rats, *European Journal of Oncology*, 10 (2005) 249-281.
- [110] U. Heinrich, R. Fuhst, S. Rittinghausen, O. Creutzenberg, B. Bellmann, W. Koch, K. Levsen, Chronic inhalation exposure of Wistar rats and two different strains of mice to Diesel engine exhaust, carbon black, and titanium dioxide, *Inhalation Toxicology*, 7 (1995) 533-556.
- [111] Europäische Chemikalienagentur (ECHA), Annex 1, Background document to the Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of Titanium dioxide, 2017.
- [112] Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA), Re-evaluation of titanium dioxide (E 171) as a food additive, *EFSA Journal*, 2016.
- [113] J. Böckmann, H. Lahl, T. Eckert, B. Unterhalt, Titan-Blutspiegel vor und nach Belastung mit Titandioxid. *Pharmazie*, 55 (2000), 2: 140-143.
- [114] S. Bettini, E. Boutet-Robinet, C. Cartier, C. Coméra, E. Gaultier, J. Dupuy, N. Naud, S. Taché, P. Grysan, S. Reguer, N. Thieriet, M. Réfrégiers, D. Thiaudière, J.-P. Cravedi, M. Carrière, J.-N. Audinot, F.H. Pierre, L. Guzylack-Piriou, E. Houdeau, Food-grade TiO₂ impairs intestinal and systemic immune homeostasis, initiates preneoplastic lesions and promotes aberrant crypt development in the rat colon, *Scientific Reports*, 7 (2017) 40373.
- [115] H. Proquin, C. Rodríguez-Ibarra, C.G.J. Moonen, I.M. Urrutia Ortega, J.J. Briedé, T.M. de Kok, H. van Loveren, Y.I. Chirino, Titanium dioxide food additive (E171) induces ROS formation and genotoxicity: contribution of micro and nano-sized fractions, *Mutagenesis*, 32 (2016) 139-149.
- [116] Z. Guo, N.J. Martucci, F. Moreno-Olivas, E. Tako, G.J. Mahler, Titanium dioxide nanoparticle ingestion alters nutrient absorption in an in vitro model of the small intestine, *NanoImpact*, 5 (2017) 70-82.
- [117] M.B. Heringa, L. Geraets, J.C.H. van Eijkeren, R.J. Vandebriel, W.H. de Jong, A.G. Oomen, Risk assessment of titanium dioxide nanoparticles via oral exposure, including toxicokinetic considerations, *Nanotoxicology*, 10 (2016) 1515-1525.
- [118] S. Riedle, L.C. Pele, D.E. Otter, Pro-inflammatory adjuvant properties of pigment-grade titanium dioxide particles are augmented by a genotype that potentiates interleukin 1 β processing. *Part Fibre Toxicology*, 14 (2017) 14(1):51.
- [119] Le ministre d'Etat, ministre de la transition écologique et solidaire, et le ministre de l'économie et des finances, Arrêté du 17 avril 2019 portant suspension de la mise sur le marché des denrées contenant l'additif E 171 (dioxyde de titane - TiO₂), France, 2019.
- [120] ANSES (2019): Additif alimentaire E 171: l'Anses réitère ses recommandations pour la sécurité des consommateurs, *Journal officiel de la République Française* du 25 avril 2019, France, 2019.
- [121] Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA), EFSA statement on the review of the risks related to the exposure to the food additive titanium dioxide (E 171) performed by the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health and Safety (ANSES), in, European Food Safety Authority, *EFSA Journal*, 2019.

- [122] H.C.Winkler, T. Notter, U. Meyer, H. Naegeli Critical review of the safety assessment of titanium dioxide additives in food. *Journal of Nanobiotechnology*, 16 (2018).
- [123] M. B. Heringa, R. J. B. Peters, R. L. A. W. Bleys, M.K. van der Lee, P. C. Tromp, P. C. E. van Kesteren, J.C.H. van Eijkeren, A. K. Undas, A. G. Oomen, H. Bouwmeester, Detection of titanium particles in human liver and spleen and possible health implications. *Particle and Fibre Toxicology*, 15 (2018).
- [124] J.F. Hans de Jong, Ruling opacity out of existence, *European Coatings Journal*, 52-55, 2017.
- [125] A. Kalbag, C. Wassgren, Inter-tablet coating variability: Tablet residence time variability, *Chemical Engineering Science*, 64 (2009) 2705-2717.
- [126] R. Dreu, G. Toschkoff, A. Funke, A. Altmeyer, K. Knop, J. Khinast, P. Kleinebudde, Evaluation of the tablets' surface flow velocities in pan coaters, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 106 (2016) 97-106.
- [127] V. Malaterre, M. Pedersen, J. Ogorka, R. Gurny, N. Loggia, P.F. Taday, Terahertz pulsed imaging, a novel process analytical tool to investigate the coating characteristics of push-pull osmotic systems, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 74 (2010) 21-25.
- [128] D. Brock, J.A. Zeitler, A. Funke, K. Knop, P. Kleinebudde, Evaluation of critical process parameters for intra-tablet coating uniformity using terahertz pulsed imaging, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 85 (2013) 1122-1129.
- [129] L. Ho, R. Müller, C. Krüger, K.C. Gordon, P. Kleinebudde, M. Pepper, T. Rades, Y. Shen, P.F. Taday, J. Axel Zeitler, Investigating dissolution performance critical areas on coated tablets: A case study using terahertz pulsed imaging, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 99 (2010) 392-402.
- [130] D. Brock, J.A. Zeitler, A. Funke, K. Knop, P. Kleinebudde, Critical factors in the measurement of tablet film coatings using terahertz pulsed imaging, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 102 (2013) 1813-1824.
- [131] S. Barimani, P. Kleinebudde, 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 (2017) 28-35.
- [132] D. Lachenmeier, W. Kessler, Multivariate curve resolution of spectrophotometric data for the determination of artificial food colors, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56 (2008) 5463-5468.
- [133] S. Barimani, P. Kleinebudde, Monitoring of tablet coating processes with colored coatings, *Talanta*, 178 (2018) 686-697.
- [134] R.C. Rowe, The opacity of tablet film coatings, *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 36 (1984) 569-572.
- [135] K. Nelson, Y. Deng, Effect of polycrystalline structure of TiO₂ particles on the light scattering efficiency, *Journal of Colloid and Interface Science*, 319 (2008) 130-139.
- [136] M. P. Diebold, *Application of Light Scattering to Coatings: A User's Guide (e-Book)*, Springer, 2014.
- [137] J. Winkler, *Titandioxid*, Vincentz Network, Hannover, Deutschland, 1. Auflage, 2003.
- [138] V. Srikant, D. Clarke, On the Optical Band Gap of Zinc Oxide, *Journal of Applied Physics*, 83 (1998) 5447-5451.
- [139] P. Struk, T. Pustelny, Z. Opilski, Researches on the Spectral Transmittance of Zinc Oxide ZnO Semiconductor Layers, *Acta Physica Polonica Series a*, 118 (2010) 1239-1241.
- [140] N. Sultanova, S. Kasarova, I. Nikolov, Characterization of optical properties of optical polymers, *Optical and Quantum Electronics*, 45 (2012) 585-587.

- [141] A. Albini and E. Fasani, *Drugs: Photochemistry and Photostability*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge (UK), 1998.
- [142] I. Shahnavi, S. Ahmed, Z. Anwar, M. Sheraz, M. Sikorski, Photostability and photostabilization of drugs and drug products, *International Journal of Photoenergy*, 2016 (2016) 1-19.
- [143] FDA (1996). Q1B Photostability Testing of New Drug Substances and Products. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Rockville, Vereinigte Staaten von Amerika.
- [144] T.G. Smijs, S. Pavel, Titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles in sunscreens: focus on their safety and effectiveness, *Nanotechnol Sci Appl*, 4 (2011) 95-112.
- [145] S.R. Pinnell, D. Fairhurst, R. Gillies, M.A. Mitchnick, N. Kollias, Microfine zinc oxide is a superior sunscreen ingredient to microfine titanium dioxide, *Dermatologic Surgery*, 26 (2000) 309-314.
- [146] S.R. Béchar, O. Quraishi, E. Kwong, Film coating: effect of titanium dioxide concentration and film thickness on the photostability of nifedipine, *International Journal of Pharmaceutics*, 87 (1992) 133-139.
- [147] Mangal, H. (2018). Implementierung der Trockengranulation in eine kontinuierliche Produktionsanlage für feste Arzneiformen. Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Deutschland.
- [148] E. Hoffmann, A. Breitenbach, J. Breitreutz, Advances in orodispersible films for drug delivery, *Expert Opinion on Drug Delivery*, 8 (2011) 299-316.
- [149] R.P. Dixit, S.P. Puthli, Oral strip technology: Overview and future potential, *Journal of Controlled Release*, 139 (2009) 94-107.
- [150] T. Hildebrand, P. Rügsegger, A new method for the model-independent assessment of thickness in three-dimensional images, *Journal of Microscopy*, 185 (1997) 67-75.
- [151] S. Niese, J. Quodbach, Application of a chromatic confocal measurement system as new approach for in-line wet film thickness determination in continuous oral film manufacturing processes, *International Journal of Pharmaceutics*, 551 (2018) 203-211.
- [152] DIN EN ISO 11664-4:2012-06, Farbmeterik –Teil 4: CIE 1976 L*a*b* Farbraum (ISO 11664-4:2008).
- [153] S. Ebel, Studies on the analysis of nifedipine considering in particular transformation products formed by light exposition, *Arzneimittel-Forschung*, 28 (1978) 2188-2193.
- [154] V.-P. Lehto, J. Salonen, E. Laine, Real time detection of photoreactivity in pharmaceutical solids and solutions with isothermal microcalorimetry, *Pharmaceutical Research*, 16 (1999) 368-373.
- [155] Florey, K., *Analytical Profiles of Drug Substances*, Academic Press, Inc., Orlando, Vereinigte Staaten von Amerika, S. 262, 1990.
- [156] J.T. Fell, J.M. Newton, Determination of tablet strength by the diametral-compression test, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 59 (1970) 688-691.
- [157] H. Hotelling, The economics of exhaustible resources, *Bulletin of Mathematical Biology*, 53 (1991) 281-312.
- [158] H. Hotelling, The Generalization of Student's Ratio, in: S. Kotz, N.L. Johnson (Eds.) *Breakthroughs in Statistics: Foundations and Basic Theory*, Springer New York, New York, Vereinigte Staaten von Amerika, 1992, 368-378.
- [159] J. Jaumot, A. de Juan, R. Tauler, MCR-ALS GUI 2.0: New features and applications, *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 140 (2015) 1-12.

10 Erklärung

Ich versichere an 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.

Juliana Radtke